

Interakcija sa snažnim CYP3A4 inhibitorima

- Metabolizam Tasigne odvija se putem CYP3A4 te istodobna primjena snažnih CYP3A4 inhibitora (uključujući, između ostalih, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin i ritonavir) može povećati koncentraciju Tasigne u serumu.
- Ako je potrebno liječenje bilo kojim od tih lijekova, liječenje Tasignom potrebno je prekinuti, ako je moguće. Ako privremeni prekid liječenja Tasignom nije moguć, indicirano je pažljivo praćenje bolesnika zbog mogućeg produženja QT intervala [vidjeti Produženje QT intervala]
- Izbjegavati namirnice za koje je poznato da inhibiraju CYP3A4, kao što su grejp i proizvodi od grejpa, budući da i oni mogu povećati koncentraciju Tasigne u serumu.

Interakcija sa snažnim CYP3A4 induktorima

- Metabolizam Tasigne odvija se putem CYP3A4 pa istodobna primjena lijekova koji su potentni induktori CYP3A4 može smanjiti koncentraciju Tasigne u serumu.
- U bolesnika u kojih su indicirani CYP3A4 induktori (npr. fenitoin, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i gospina trava), razmotrite druge lijekove s manje potencijala za indukciju enzima.

Interakcija s osjetljivim CYP3A4 supstratima

- Pratite bolesnika i prema potrebi prilagodite dozu kad je riječ o lijekovima koji su CYP3A4 supstrati i imaju uzak terapijski indeks (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, kinidin, sirolimus i takrolimus) kad se primjenjuju istodobno s Tasignom.

Reproduktivna toksičnost/trudnoća

- Tasigna se ne smije primjenjivati u trudnoći. Ako se daje tijekom trudnoće, bolesnicu je potrebno obavijestiti o mogućem riziku za plod.
- Savjetujte ženama reproduktivne dobi da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Tasignom te do 2 tjedna nakon liječenja.

Posebno praćenje bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor

Podobnost za prekid liječenja

- Prekid liječenja Tasignom smije započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s KML-om. Odgovarajući bolesnici za koje je potvrđeno da eksprimiraju tipične BCR-ABL transkripcije, e13a2/b2a2 ili e14a2/b3a2, mogu se uzeti u obzir za prekid liječenja. Bolesnici moraju imati tipične BCR-ABL transkripcije kako bi bila moguća kvantifikacija razina BCR-ABL, evaluacija dubine molekularnog odgovora i utvrđivanje mogućeg gubitka molekularne remisije nakon prekida liječenja Tasignom.

Praćenje bolesnika koji su prekinuli terapiju

- Učestalo praćenje razina BCR-ABL transkripcija u bolesnika podobnih za prekid liječenja mora se obavljati pomoću kvantitativnog dijagnostičkog testa validiranog za mjerenje razina molekularnog odgovora s osjetljivošću od najmanje MR4.5. Razine BCR-ABL transkripcije moraju se ocijeniti prije te tijekom prekida liječenja.

Prekid liječenja u bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor

- Nakon prekida terapije Tasignom u sklopu pokušaja postizanja remisije bez liječenja, bolesnici mogu osjetiti mišićno-koštane simptome češće nego prije prekida liječenja, npr. mialgiju, bol u ekstremitetu, artralgiju, bol u kostima, bol u kralježnici ili mišićno-koštano bol.

Pedijatrijski bolesnici

- Ne postoji dovoljno iskustva u liječenju pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine ili onih s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom u ubrzanoj fazi ili blastičnoj krizi. Dugoročni učinci produženog liječenja Tasignom kod djece nisu poznati.

Vidjeti cijeli Sažetak opisa svojstava lijeka.

Literatura: 1. TASIGNA® (nilotinib) Ključni podaci o lijeku, Basel, Švicarska: Novartis Pharma AG; verzija 1.8. 2. TASIGNA® (nilotinib) Sažetak opisa svojstava lijeka, Novartis Europharm Limited, Ujedinjeno Kraljevstvo, studeni 2017.

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Sve nuspojave možete prijaviti i kompaniji Novartis Hrvatska d.o.o. Prijavu je moguće poslati poštom (Radnička cesta 37b, 10 000 Zagreb) ili telefaksom (01/6274-258) te prijaviti na telefonski broj 01/6274-220 ili uručiti stručnom suradniku koji Vas posjećuje.

Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Velika Britanija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: **Novartis Hrvatska d.o.o.**

Uvod

Svrha ove brošure je upoznati zdravstvene djelatnike koji propisuju lijek Tasigna® (nilotinib) s mogućim ozbiljnim nuspojavama do kojih može doći uz liječenje Tasignom te dati informacije o proaktivnom sprječavanju i/ili smanjivanju tih događaja.

Tasigna je indicirana za

- liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ KML) u kroničnoj fazi (KF).
- liječenje odraslih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj i ubrzanj fazi koji imaju rezistenciju ili intoleranciju na barem jednu prethodnu terapiju, uključujući imatinib.
- liječenje pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj koji imaju rezistenciju ili intoleranciju na prethodnu terapiju, uključujući imatinib.

Preporučena doza Tasigne za Ph+ KML je:

- 300 mg dva puta na dan za novodijagnosticirane odrasle bolesnike u kroničnoj fazi.
- 400 mg dva puta na dan za odrasle bolesnike u kroničnoj ili ubrzanj fazi koji imaju rezistenciju ili intoleranciju na imatinib.
- 230 mg/m² dva puta na dan, zaokruženo na najbližu dozu od 50 mg (do maksimalne pojedinačne doze od 400 mg) za novodijagnosticirane pedijatrijske bolesnike u kroničnoj fazi ili pedijatrijske bolesnike u kroničnoj fazi koji imaju rezistenciju ili intoleranciju na prethodno liječenje TKI-om (vidjeti Tablicu 1.).

Tablica 1. Raspored doziranja Tasignom 230 mg/m² dva puta na dan u pedijatrijskih bolesnika

Tjelesna površina	Doza u mg (dvaput na dan)
do 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

Produženje QT intervala

- Tasigna može produžiti QT interval.
- Do produženja QT intervala može doći kad se Tasigna nepravilno uzima s hranom i/ili snažnim CYP3A4 inhibitorima i/ili lijekovima za koje je poznato da produžuju QT. Prisutnost hipokalijemije i hipomagnezijemije također može dodatno produžiti QT interval.
- Izbjegavajte njegovu istodobnu primjenu s hranom i istodobnu primjenu sa snažnim CYP3A4 inhibitorima i/ili lijekovima s poznatim potencijalom za produženje QT intervala.
- Pratite bolesnika zbog moguće pojave hipokalijemije i hipomagnezijemije te korigirajte nedostatke.
- Primjenjujte Tasignu oprezno u bolesnika sa značajnim rizikom od razvoja produženja QTc intervala ili sa sindromom dugog QT intervala, nekontroliranom ili značajnom srčanom bolešću uključujući nedavni infarkt miokarda, kongestivnim zatajenjem srca, nestabilnom anginom ili klinički značajnom bradikardijom, ili u bolesnika koji istodobno uzimaju antiaritmike (uključujući, između ostalih, amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol) ili druge lijekove koji mogu produžiti QT interval (uključujući, između ostalih, klorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon i moksifloksacin).

Kardiovaskularni događaji

- Ocijenite kardiovaskularno stanje bolesnika i aktivno pratite i zbrinjavajte kardiovaskularne čimbenike rizika za vrijeme liječenja Tasignom sukladno standardnim smjernicama.
- Savjetujte bolesnike da potraže hitnu medicinsku pomoć ako primijete akutne znakove ili simptome kardiovaskularnih događaja.

Nekontrolirana ili značajna srčana bolest/zatajenje srca

- Preporučuje se napraviti početni EKG prije početka liječenja Tasignom te ga ponavljati prema kliničkim indikacijama.
- Primjenjujte Tasignu oprezno u bolesnika s čimbenicima rizika za srčanu/koronarnu bolest srca i/ili s nekontroliranom ili značajnom srčanom bolešću u anamnezi. Pratite bolesnike zbog mogućih znakova ili simptoma koji ukazuju na srčanu disfunkciju i liječite na odgovarajući način.

Zadržavanje tekućine

- Pažljivo istražite neočekivani, brzi porast težine. Ako se pojave znakovi izrazitog zadržavanja tekućine (kao što su zatajenje srca ili plućni edem) za vrijeme liječenja Tasignom, ocijenite etiologiju i liječite bolesnike na odgovarajući način.

Hepatotoksičnost

- Povišene razine bilirubina i jetrenih transaminaza su vrlo često prijavljene u pedijatrijskih i odraslih bolesnika.
- Razine bilirubina i jetrene transaminaze potrebno je mjesečno provjeravati ili prema kliničkim indikacijama.

Oštećenje jetre

- Oštećenje jetre ima umjereni učinak na farmakokinetiku Tasigne, stoga je primjenjujte oprezno u bolesnika s oštećenjem jetre.

Pankreatitis

- Povišenja lipaze i amilaze opažena su u bolesnika koji su uzimali Tasignu. Lijek primjenjujte oprezno u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Povišena glukoza u krvi

- Povišenja razina glukoze u krvi prijavljena su uz liječenje Tasignom.

Povišeni kolesterol u krvi

- Povišenja razina kolesterola u krvi prijavljena su uz liječenje Tasignom.

Interakcija s hranom

- Do produženja QT intervala može doći kad se nilotinib nepravilno uzima s hranom. Stoga se Tasigna NE SMIJE uzimati s hranom. [vidjeti Produženje QT intervala]
- Uputite bolesnike da izbjegavaju hranu 2 sata prije te najmanje 1 sat nakon uzimanja Tasigne.
- Izbjegavati sok od grejpa ili druge namirnice za koje je poznato da inhibiraju CYP3A4 tijekom primjene Tasigne.