

**Иматиниб - ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм-обложени таблети**

Почитувани здравствени работници,

на Република Македонија би сакале да ве информираме за следново:

**Резиме**

▼ **Иматиниб - ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм-обложени таблети** се предмет на дополнително следење. Тоа ќе овозможи брза идентификација на нови безбедносни информации. Од здравствените работници се бара да ги пријават сите сомнителни несакани дејства.

**Податоци за загриженост за безбедност**

**ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм-обложени таблети е индициран за:**

- Третман на пациенти со ново дијагностицирана Филаделфија хромозом позитивна хронична фаза на хронична миелоидна леукемија (CLM),
- Третман на пациенти со Филаделфија хромозом позитивна хронична миелоидна леукемија (CLM) во забрзана фаза,
- Третман на пациенти со Филаделфија хромозом позитивна хронична миелоидна леукемија (CLM) во бластна фаза,
- Третман на пациенти со Филаделфија хромозом позитивна хронична миелоидна леукемија (CLM) кои се отпорни на други терапии,
- Третман на пациенти со хронична миелоидна леукемија (CLM) во хронична/забрзана/blastna фаза, кои првично биле дијагностицирани со Филаделфија хромозом позитивна хронична миелоидна леукемија (CLM) која, сепак, станала Филаделфија хромозом негативна поради третманот,
- Основниот третман на деца на возраст до и над 3 години со хронична миелоидна леукемија (CLM),
- Индуција на ремисија кај возрасни и педијатриски пациенти со ново дијагностицирана акутна Филаделфија хромозом позитивна акутна лимфобластна леукемија (Ph+ALL) во комбинација со мулти агенсен хемотерапевтски режим, покажала клиничка придобивка.
- Индуција на ремисија кај пациенти со релапсирана или рефракторна Филаделфија хромозом позитивна акутна лимфобластна леукемија (Ph + ALL) во комбинација со мулти-агенсен хемотерапевтски режим, покажала клиничка придобивка,
- Третман на пациенти со хипероеозинофилен синдром и системска мастоцитоза чиј што генот на фузија FIP1L1-PDGFRα бил демонстрирана со лабораториски испитувања.

**Несакани дејства на ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм-обложени таблети**

Пациентите во напредни фази на малигноми можат да имаат бројни збунувачки здравствени состојби кои предизвикуваат причинско-последични несакани дејства кои тешко можат да се проценат заради различноста на симптомите поврзани со основната болест, нејзината прогресија и ко-администрацијата на бројни лекови.

Во клиничките испитувања на CLM, бил забележан прекин на несаканите дејства поврзани со лекот кај 2,4% од ново дијагностицираните пациенти, 4% од пациентите



## ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм обложени таблети

во доцна хронична фаза по неуспех на терапија со интерферон, 4% од пациентите во забрзана фаза по неуспех на терапијата со интерферон и 5% од пациентите со бластна криза по неуспех на терапијата со интерферон.

Најчесто пријавени ( $\geq 10\%$ ) несакани дејства поврзани со лекот во двете окружувања биле слабо гадење, повраќање, дијареа, болки во stomакот, замор, мијалгија, мускулни грчеви и исип. Површинските едеми биле чест наод во сите испитувања и биле описаны првенствено како периорбитални или едеми на долните екстремитети. Сепак, овие едеми ретко биле тешки и можеле да се третираат со диуретици, други супорттивни мерки, или со намалување на дозата на иматиниб.

При комбинација на иманитиб со високи дози на хемотерапија кај пациенти со Ph+ALL, била забележана транзиторна токсичност на црниот дроб во форма на зголемување на трансаминазата и хипербилирубинемија. Имајќи ја предвид ограничената база на податоци за безбедноста, несаканите дејства досега пријавени кај деца се во согласност со познатиот безбедносен профил кај возрасни пациенти со Ph+ALL. Безбедносната база на податоци за деца со Ph+ALL е многу ограничена, но не е идентификувана нова загриженост за безбедноста.

Разните несакани дејства, како што се плевралниот излив, асцит, пулмонален едем и брзо зголемување на телесната тежина со или без површински едем може заеднички да се описват како "задржување на течности". Овие дејства обично може да се третираат со привремен прекин на иматиниб и со диуретици и други соодветни супорттивни мерки на нега.

Сепак, некои од овие дејства може да бидат сериозни или опасни по живот, а неколку пациенти со бластна криза починале со сложена клиничка анамнеза на плеврален излив, конгестивна срцева слабост и ренална инсуфицијација. Немало посебни наоди за безбедност во педијатрички клинички испитувања.

Во зависност од сериозноста на настаните може да биде потребно прилагодување на дозата. Во многу малку случаи, лекот ќе треба да биде прекинат заради несакани дејства.

Несаканите дејства се класифицираат според зачестеноста, и тоа најпрво од најчестите со користење на следната конвенција: Многу често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); помалку често ( $\geq 1/1.000$  до  $<1/100$ ); ретко ( $\geq 1/10.000$  до  $<1/1.000$ ); многу ретко ( $<1/10.000$ ); непознато (не може да се процени од достапните податоци). Следниве несакани дејства и нивната зачестеност се базираат на испитувања спроведени за CML.

### Несакани дејства во испитувања за CML

#### Инфекции и инфестации

Помалку често: Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингитис, пневмонија<sup>1</sup>, синузитис, целулитис, инфекција на горниот респираторен тракт, инфлуенца, инфекција на уринарниот тракт, гастроентеритис, сепса

Ретко: Габична инфекција

Непознато: Реактивација на хепатитис Б\*

### Бенигни и малигни неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)

Ретко: Тумор лизис синдром



ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм обложени таблети

Непознато: Туморска хеморагија/туморска некроза\*

**Нарушувања во крвта и лимфниот систем**

Многу често: Неутропенија, тромбоцитопенија, анемија  
Често: Панцитопенија, фебрилна неутропенија  
Помалку често: Тромбоцитемија, лимфопенија, депресија на коскената срцевина, еозинофилија, лимфаденопатија  
Ретко: Хемолитична анемија

**Нарушувања на имунолошкиот систем**

Непознато: Анафилактичен шок\*

**Нарушувања на метаболизмот и исхраната**

Често: Анорексија  
Помалку често: Хипокалемија, зголемен апетит, хипофосфотемија, намален апетит, дехидратација, гихт, хиперурикемија, хиперкалциемија, хипергликемија, хипонатремија  
Ретко: Хиперкалемија, хипомагнезијемија

**Психијатриски нарушувања**

Често: Несоница  
Помалку често: Депресија, намален либидо, анксиозност  
Ретко: Конфузна состојба

**Нарушувања на нервниот систем**

Многу често: Главоболка  
Често: Вртоглавица, парестезија, нарушување на вкусот, хипоестезија  
Помалку често: Мигрена, поспаност, синкопа, периферна невропатија, оштетување на меморијата, ишијас, синдром на немирни нозе, тремор, церебрална хеморагија  
Ретко: Зголемен интракранијален притисок, конвулзии, оптички невритис  
Непознато: Церебрален едем \*

**Нарушувања на очите**

Често: Едем на очните капаци, зголемување на лакримацијата, конјуктивална хеморагија, конјуктивитис, суво око, заматен вид  
Помалку често: Иритација на очите, болка во очите, орбитален едем, склерална хеморагија, ретинална хеморагија, блефаритис, макуларен едем  
Ретко: Катаракт, глауком, папиледем  
Непознато: Хеморагија на стаклестото тело \*

**Нарушувања на увото и лавиринтот**

Помалку често: Вертиго, тинитус, губење на слухот

**Срцеви нарушувања**

Помалку често: Палпитации, тахикардија, контекстивна срцева слабост<sup>2</sup>,



## ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм обложени таблети

Ретко:	пулмонален едем Аритмија, атријална фибрилација, срцев удар, миокарден инфаркт, ангина пекторис, перикардијален излив
Непознато:	Перикардитис *, кардијална тампонада *

### **Васкуларни нарушувања<sup>3</sup>**

Често:	Црвенило, хеморагија
Помалку често:	Хипертензија, хематом, субдурален хематом, периферен студ, хипотензија, феномен на Рено
Непознато:	Тромбоза /емболија *

### **Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања**

Често:	Диспнеа, епистакса, кашлица
Помалку често:	Плеврален излив <sup>4</sup> , фаринголарингеална болка, фарингитис
Ретко:	Плевритска болка, пулмонална фиброза, пулмонална хипертензија, пулмонална хеморагија
Непознато:	Акутна респираторна инсуфициенција <sup>7</sup> *, интерстицијална белодробна болест*

### **Гастроинтестинални нарушувања**

Многу често:	Гадење, дијареа, повраќање, диспепсија, абдоминална болка
Често:	Надуеност, абдоминална дистензија, гастро-езофагеален рефлукс, констипација, сува уста, гастритис
Помалку често:	Стоматитис, улцерација на устата, гастроинтестинална хеморагија, еруктација, мелена, езофагитис, асцит, гастритичен улкус, хематемеза, хелитис, дисфагија, панкреатитис
Ретко:	Колитис, илеус, воспалително заболување на цревата
Непознато:	Илеус/опструкција на цревата *, гастроинтестинална перфорација *, дивертикулитис *, гастритична антрална васкуларна ектазија (GAVE)*

### **Хепатобилијарни нарушувања**

Често:	Зголемени хепатални ензими
Помалку често:	Хипербилирубинемија, хепатитис, жолтица
Ретко:	Хепатална инсуфициенција <sup>5</sup> , хепатална некроза

### **Нарушувања на кожата и поткожното ткиво**

Многу често:	Периорбитален едем, дерматитис/егзема/исип
Често:	Пруритус, едем на лицето, сува кожа, еритем, алопеција, ноќно потење, реакција на фотосензитивност
Помалку често:	Пустуларен исип, контузија, зголемена потење, уртикарија, ехимоза, зголемена тенденција на модринки, хипотрихоза, хипопигментација на кожата, ексфолијативен дерматитис, онихоклаза, фоликулитис, петехии, псоријаза, пурпурা, хиперпигментација на кожата, булоznи ерупции
Ретко:	Акутна фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Свит), дисколорација на ноктите, ангионевротичен едем, везикуларен исип, еритема мултиформ, леукоцитокластичен васкулитис,



## ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм обложени таблети

Стивенс-Џонсонов синдром, акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (АГЕП).

Непознато: Синдром на палмоплантарна еритродистезија\*, лихноидна кератоза\*, лихен планус\*, токсична епидермална некролиза \*, исип од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) \*

### Нарушувања на мускулно-скелетниот систем, сврзното ткиво и коските

Многу често: Мускулен спазам и грчеви, мускулно-скелетни болки вклучувајќи мијалгија<sup>6</sup>, артralгија, болка во коските  
Често: Оток на зглобовите  
Помалку често: Вкочанетост на зглобовите и мускулите  
Ретко: Мускулна слабост, артритис, рабдомиолиза/миопатија  
Непознато: Аваскуларна некроза/остеонекроза на колк\*, застој во растот кај децата\*

### Ренални и уринарни нарушувања

Помалкучесто: Болка во бубрезите, хематурија, акутна ренална инсуфициенција, зголемена уринарна фреквенција  
Непознато: Ренална хронична инсуфициенција

### Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Помалку често: Гинекомастија, еректилна дисфункција, менорагија, нередовни менструации, сексуална дисфункција, болки во брадавиците, зголемување на градите, скротален едем  
Многу ретко: Хеморагичен корпус лутеум /хеморагична циста на јајниците

### Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Многу често: Задршка на течности и едем, замор  
Често: Слабост, пирексија, анасарка, треска, вкочанетост  
Помалку често: Болка во градите, слабост

### Истражувања

Многу често: Зголемена тежина  
Често: Намалена тежина  
Помалку често: Покачен креатинин во крвта, покачен креатин фосфоркиназа во крвта, покачен лактат дехидрогеназа во крвта, покачена алкална фосфатаза во крвта  
Ретко: Покачена амилаза во крвта

\* Овие видови на дејства биле пријавени главно од искуството по пуштање на иматиниб во промет. Тоа вклучува спонтани пријави на случаи, како и сериозни несакани дејства од тековните испитувања, проширените програми за пристап, клинички фармаколошки испитувања и истражувачки студии кај неодобрени индикации. Бидејќи овие реакции се пријавени од популација со неизвесна големина, не е секогаш можно сигурно да се процени нивната зачестеност или да се воспостави причинска врска со изложеноста на иматиниб.

<sup>1</sup> Пневмонија била најчесто пријавувана кај пациенти со трансформиран CML.



## ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм обложени таблети

<sup>2</sup> На база на пациент-година, кардиолошки настани, вклучувајќи конгестивна срцева инсуфициенција, биле почесто забележани кај пациенти со трансформиран CML отколку кај пациенти со хроничен CML.

<sup>3</sup> Крварење (хематом, хеморагија) било најчесто кај пациенти со трансформиран CML (CML-AP и CML-BC).

<sup>4</sup> Плеврален излив бил пријавен почесто кај пациенти со трансформиран CML (CML-AP и CML-BC) отколку кај пациенти со хроничен CML.

<sup>5</sup> Пријавени биле некои фатални случаи на хепатална инсуфициенција и на хепатална некроза.

<sup>6</sup> Мускулно-скелетна болки за време на третманот со иматиниб или по прекинување биле забележани по ставање на лекот во промет.

<sup>7</sup> Фатални случаи биле пријавени кај пациенти со напредната болест, тешки инфекции, тешка неутропенија и други сериозни придружни состојби.

### Прилагодување на дозата за несакани дејства

#### **Не-хематолошки несакани дејства**

Ако се појави тешко не-хематолошко несакано дејство со употреба на ДЕВАТИНИБ, третманот мора да биде прекинат додека не се реши настанот. Потоа, третманот може да продолжи како што е соодветно, во зависност од почетната тежина на настанот.

Доколку се појават покачувања во билирубин  $>3\times$  институционална горна граница на нормалната вредност (IULN) или кај хепатални трансаминази  $>5\times$  IULN, ДЕВАТИНИБ треба да се прекине додека нивоата на билирубин не се вратат до  $<1.5 \times$  IULN и нивоата на трансаминаза до  $<2.5 \times$  IULN. Потоа третманот со ДЕВАТИНИБ може да продолжи со намалена дневна доза. Кај возрасни, дозата треба да се намали од 400 на 300 mg или од 600 на 400 mg или од 800 mg на 600 mg и кај деца од  $260 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  на  $200 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  или од  $340 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  на  $260 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ .

#### **Хематолошки несакани дејства**

Се препорачува намалување на дозата или прекин на третманот за тешка неутропенија и тромбоцитопенија, како што е наведено во долната табела, препорачано како што е наведено во табелата подолу.

**Табела 1 Прилагодување на дозата за неутропенија и тромбоцитопенија:**

SM поврзана со еозинофилија и HES со FIP1L1-PDGFR-киназа на алфа фузија (почетна доза 100 mg)	ANC $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ и/или тромбоцити $<50 \times 10^9/\text{L}$	1. Прекинете го третманот со ДЕВАТИНИБ до ANC $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ и тромбоцити $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ . 2. Продолжете го третманот со ДЕВАТИНИБ со претходната доза (т.е. пред тешкото несакано дејство).
Хронична фаза CML, SM, HES (почетна доза 400 mg)	ANC $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ и/или тромбоцити $<50 \times 10^9/\text{L}$	1. Прекинете го третманот со ДЕВАТИНИБ до ANC $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ и тромбоцити $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ . 2. Продолжете го третманот со ДЕВАТИНИБ со претходната доза (т.е. пред тешкото несакано дејство). 3. Во случај на повторна појава на ANC $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ и/или тромбоцити

ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм обложени таблети

		<50×10 <sup>9</sup> /L, повторете го чекор 1 и продолжете со ДЕВАТИНИБ со намалена доза од 300 mg.
Педијатриска хронична фаза CML (при доза од 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC <1.0×10 <sup>9</sup> /L и/или тромбоцити <50×10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>Прекинете го третманот со ДЕВАТИНИБ до ANC ≥1.5×10<sup>9</sup>/L и тромбоцити ≥75×10<sup>9</sup>/L.</li> <li>Продолжете го третманот со ДЕВАТИНИБ со претходната доза (т.е. пред тешкото несакано дејство).</li> <li>Во случај на повторна појава на ANC &lt;1.0×10<sup>9</sup>/L и/или тромбоцити &lt;50×10<sup>9</sup>/L повторете го чекор 1 и продолжете со ДЕВАТИНИБ со намалена доза од 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
Забрзана фаза на CML и бластна криза и Ph+ALL (почетна доза 600 mg)	<sup>a</sup> ANC <0.5×10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <10×10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>Проверете дали цитопенија е поврзана со леукемија (аспираирање на коскена срцевина или биопсија).</li> <li>Ако цитопенијата не е поврзана со леукемија, намалете ја дозата на ДЕВАТИНИБ на 400 mg.</li> <li>Ако цитопенијата опстојува 2 недели, намалете го уште на 300 mg.</li> <li>Ако цитопенијата опстојува 4 недели и сеуште не е поврзана со леукемија, прекинете го третманот со ДЕВАТИНИБ ДО ANC ≥1×10<sup>9</sup>/L и тромбоцити ≥20×10<sup>9</sup>/L, потоа продолжете со третманот со доза од 300 mg.</li> </ol>
ANC=апсолутен број на неутрофили		
<sup>a</sup> се јавува најмалку по 1 месец од третманот		

### Абнормални вредности од лабораториски тестови

#### Хематологија

Кај CML, цитопениите, особено неутропенијата и тромбоцитопенијата, биле соодветни наоди во сите испитувања, со предлог за повисока зачестеност при високи дози ≥ 750 mg (фаза I испитување). Сепак, појавата на цитопенији исто така била јасно зависна од фазата на болеста. Кај пациенти со ново дијагностициран CML, цитопениите биле поретки отколку кај другите пациенти со CML. Зачестеноста на неутропенија од степен 3 или 4 (ANC <1,0×10<sup>9</sup>/L) и тромбоцитопенији (број на тромбоцити <50 × 10<sup>9</sup>/L) била помеѓу 4 и 6 пати повисока во бластна криза и забрзаната фаза (59-64% и 44-63% за неутропенија и тромбоцитопенија, соодветно) во споредба со ново дијагностицирани пациенти во хронична фаза CML (16.7% неутропенија и 8.9% тромбоцитопенија). Во ново дијагностицирана хронична фаза CML степен 4 неутропенија (ANC<0,5×10<sup>9</sup>/L) и тромбоцитопенија (број на тромбоцити <10×10<sup>9</sup>/L) биле забележани кај 3,6% и <1% од пациентите, соодветно. Средното времетраење на неутропеничните и тромбоцитопеничните епизоди



## ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм обложени таблети

обично се движело од 2 до 3 недели и од 3 до 4 недели, соодветно. Овие настани обично можеле да се третираат со намалување на дозата или прекин на третманот со ДЕВАТИНИБ, но во ретки случаи можеле да доведат до трајно прекинување на третманот. Кај педијатрички пациенти со CML најчестите забележани токсичности биле цитопении од степен 3 или 4 кои вклучувале неутропенија, тромбоцитопенија и анемија. Тие обично се јавуваат во првите неколку месеци од терапијата.

### Биохемија

Тешко покачување на трансаминазите (<5%) или билирубин (<1%) било забележано кај пациенти со CML и обично било третирано со намалување на дозата или прекин (средното времетраење на овие епизоди изнесувало околу една недела). Третманот бил трајно прекинат поради абнормални лабораториски вредности на црниот дроб кај помалку од 1% од пациентите со CML.

Има случаи на цитолитички и холестатски хепатитис и хепатална инсуфициенција; во некои од нив исходот бил фатален, вклучувајќи и еден пациент со високи дози на паракетамол.

### Опис на избрани несакани дејства

#### *Реактивација на хепатитис Б*

Реактивација на хепатитис Б била пријавена поврзано со BCR-ABL TKI. Некои случаи резултирале со акутна хепатална инсуфициенција или фулминантен хепатитис кој води до трансплантирање на црниот дроб или фатален исход.

### Механизам на дејствување:

Иматиниб е инхибитор на протеинот-тирозин киназа со мали молекули кој силно ја инхибира активноста на Bcr-Abl тирозин киназа (TK), како и неколку рецепторни TK: Kit, рецепторот за фактор на матични клетки кодиран (SCF) од прото-онкоген c-Kit, рецептори на дискоидин домен (DDR1) и DDR2, рецептор на стимулирачки фактор на колонија (CSF-1R) и рецептори на тромбоцитен фактор на раст, алфа и тромбоцитен фактор на раст, бета (PDGFR-алфа и PDGFR-бета). Иматиниб, исто така, може да ги инхибира клеточните настани посредувани со активирање на овие рецептор кинази.

Иматиниб е инхибитор на протеин-тирозин киназа, кој силно го инхибира граничното подраче на кластерот- тирозин-киназата Абелсон (Bcr-Abl) во *in vitro*, клеточно, *in vivo* ниво. Соединението селективно ја инхибира пролиферацијата и индуцира апоптоза во Bcr-Abl позитивните клеточни линии, како и свежи леукемични клетки кај пациенти со Филаделфија хромозом позитивна CML и ALL. Во тестови за трансформација на колонии со користрење на *ex vivo* примероци на периферна крв и коскена срцевина, иматиниб покажува селективна инхибиција на Bcr-Abl позитивните колонии од пациенти со CML.

Соединението *in vivo* покажува анти-туморска активност како единствен агенс во животински модели со користење на Bcr-Abl позитивни туморски клетки.



## ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм обложени таблети

Иматиниб исто така е инхибитор на рецептор тирозин киназа за тромбоцитен фактор на раст (PDGF) и факторот на матични клетки (SCF), c-KIT, и ги инхибира клеточните настани посредувани со PDGF и SCF. Конститутивната активација на PDGF или Abl протеин тирозин киназите како последица на фузија на различни партнери протеини или конститутивно производство на PDGF биле поврзани со патогенезата на MDS/MPD, HES и DFSP. Покрај тоа, конститутивната активација на c-KIT или PDGFR е поврзана со патогенезата на SM. Иматиниб ги инхибира сигнализирането и пролиферацијата на клетките, управувани од нерегулирана активност на PDGFR или ABL киназа.

### **Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба**

Кога ДЕВАТИНИБ се администрацира истовремено со други лекови, можни се интеракции со лекови. Потребна е претпазливост при земање на ДЕВАТИНИБ со протеаза инхибитори, азолни антифунгали средства, одредени макролиди, CYP3A4 супстрати со тесен терапевтски прозорец (на пример, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарин и други деривати на кумарин.

Истовремената употреба на иматиниб и лекови кои индуцираат CYP3A4 (на пример, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или *Hupericum perforatum*, исто така познат како кантарион), може значително да ја намалат изложеноста на ДЕВАТИНИБ, потенцијално зголемувајќи го ризикот од терапевтски неуспех. Затоа, истовремената употреба на силни индуктори на CYP3A4 и иматиниб треба да се избегнува.

Еден пациент кој земал парацетамол (ацетаминофен) редовно поради треска починал од акутна ренална инсуфициенција. Иако етиологијата е моментално непозната, треба особено да се внимава при употреба на парацетамол/ацетаминофен.

### **Хипотироидизам:**

Клинички случаи на хипотироидизам се пријавени кај пациенти со тироидектомија подложени на левотироксин за време на третманот со иматиниб. Третманот на тиреоид-стимулирачкиот хормон (TSH) треба внимателно да се следи кај таквите пациенти.

### **Хепатотоксичност:**

Кај пациенти со хепатална дисфункција (лесна, умерена или тешка), периферната крвна слика и ензимите на црниот дроб треба внимателно да се следат.

Случаи на повреда на црниот дроб, вклучувајќи ја и хепаталната инсуфициенција и хепаталната некроза, биле забележани кај иматиниб. При комбинација на иманитиб со високи дози на хемотерапија, било откриено зголемување на сериозни хепатални реакции. При комбинација на иманитиб со режими на високи дози на хемотерапија, била забележана транзиторна токсичност на црниот дроб во форма на покачување на трансаминазата и хипербилирубинемија. Покрај тоа, имало невообичаени извештаи за акутна ренална инсуфициенција. Се препорачува следење на хепаталната функција

## ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм обложени таблети

во услови кога иматиниб се комбинира со режими на хемотерапија, за кои исто така се знае дека се поврзани со хепатална дисфункција.

### **Задршка на течности:**

Пријавени се случаи на сериозно задржување на течности (плеврален излив, једем, белодробен једем, асцит, површински једем) кај приближно 2,5% од ново дијагностицирани пациенти со CML кои земаат иматиниб. Затоа, многу е препорачливо пациентите редовно да ја мерат телесната тежина. Неочекувано брзо зголемување на телесната тежина треба внимателно да се испита и, доколку е потребно, треба да се преземе соодветна супорттивна грижа и терапевтски мерки. Во клиничките испитувања, имало зголемена инциденција на овие настани кај повозрасни пациенти и кај оние со претходна анамнеза на срцева болест. Затоа, треба да се внимава кај пациенти со срцева дисфункција.

### **Пациенти со срцева болест или ренална инсуфициенција:**

Пациентите со кардиолошко заболување, ризик фактори за срцева слабост или анамнеза на ренална инсуфициенција треба внимателно да се следат и секој пациент со знаци или симптоми кои се соодветни за кардиолошка или ренална инсуфициенција треба да се евалуира и да се третира.

Кај пациенти со хипереозинофилен синдром (HES) со окултна инфильтрација на HES - клетките во рамките на миокард, изолирани случаи на кардиоген шок/лево вентрикуларна дисфункција се поврзани со дегранулација на HES клетките по почеток на терапијата со иматиниб. Била пријавена состојба реверзибилна со администрација на системски стероиди, циркулаторни супорттивни мерки и привремено задржување на иматиниб. Бидејќи помалку често биле пријавени срцеви несакани дејства, треба да се размисли за внимателна процена за односот придобивка/rizik на ДЕВАТИНИБ пред почеток на третманот. Миелодиспластични/миелопролиферативни болести (MDS/MPD) и системска мастоцитоза може да бидат поврзани со високи еозинофилни нивоа. Треба да се размисли за евалуација од страна на специјалист за кардиологија, затоа, ефикасноста на ехокардиограм и одредувањето на серумскиот тропонин кај пациенти со MDS/MPD и кај пациенти со HES или SM (системска мастоцитоза) поврзана со високи нивоа на еозинофил. Ако било кој не е нормален треба да се размисли за следењето со специјалист за кардиологија и употреба на системски стероиди (1-2 mg/kg) за една до две недели истовремено со иматиниб на почетокот на терапијата.

### **Гастроинтестинална хеморагија:**

Била пријавена гастрчната антрална васкуларна ектазија (GAVE), ретка причина за гастроинтестинално квартче, од искуство по ставање на лекот во промет кај пациенти со CML, ALL и други болести. Кога е потребно, може да се размисли за прекин на третманот со ДЕВАТИНИБ.

### **Тумор лизис синдром:**

Пријавени се случаи на тумор лизис синдром (TLS) кај пациенти третирани со иматиниб. Поради можна појава на TLS, се препорачува корекција на клинички значајна дехидратација и третман на високи нивоа на урична киселина пред



## ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм обложени таблети

почеток на терапијата со ДЕВАТИНИБ.

### **Реактивација на хепатитис Б:**

Реактивирање на хепатитис Б кај пациенти кои се хронични носители на вирусот Хепатитис Б (HBV) се јавило откако овие пациенти примиле инхибитори на BCR-ABL тирозин киназа. Некои случаи резултирале со акутна хепатална инсуфициенција или фулминантен хепатитис кој води до трансплантација на црн дроб или фатален исход.

Пациентите треба да се тестираат за инфекција со HBV пред да започнат со третманот со ДЕВАТИНИБ. Специјалистите за заболување на црниот дроб и за третман на хепатитис Б треба да се консултираат пред почеток на терапијата кај пациенти со позитивна хепатитис Б серологија (вклучувајќи ги и оние со активна болест) и кај пациенти кои се позитивни на инфекција со HBV за време на третманот. Носителите на HBV на кои им е потребен третман со ДЕВАТИНИБ треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на активна HBV инфекција во текот на терапијата и неколку месеци по завршувањето на терапијата.

### **Лабораториски тестови:**

Мора редовно да се врши комплетна крвна слика за време на терапија со ДЕВАТИНИБ. Третман на пациенти со CML со иматиниб е поврзан со неутропенија или тромбоцитопенија. Сепак, појавата на овие цитопении веројатно е поврзана со фазата на болеста што се лекува и тие се почести кај пациенти со забрзана фаза на CML или бластна криза во споредба со пациенти со хронична фаза CML. Третманот со ДЕВАТИНИБ може да биде прекинат или дозата може да се намали.

Функцијата на црниот дроб (трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза) треба да се следи редовно кај пациенти кои примијат ДЕВАТИНИБ.

Кај пациенти со оштетена ренална функција, изложеноста на иматиниб во плазмата се чини дека е повисока од онаа кај пациенти со нормална ренална функција, веројатно поради покачено ниво на алфа-киселински гликопротеин (AGP) во плазмата, протеин кој се врзува иматиниб, кај овие пациенти. На пациентите со ренално оштетување треба да им се даде минимална почетна доза. Пациентите со тешко ренално оштетување треба претпазливо да се третираат. Дозата може да се намали ако пациентот не ја толерира.

Долготрајниот третман со иматиниб може да биде поврзан со клинички значајно намалување на реналната функција. Затоа, реналната функција треба да се евалуира пред почетокот на терапијата со иматиниб и внимателно да се следи за време на терапијата, со особено внимание на оние пациенти кои покажуваат фактори на ризик за ренална дисфункција. Ако се забележи ренална дисфункција, треба да се препише соодветен третман во согласност со стандардните упатства за третман.

### **Деца иadolесценти:**

Има пријави на случаи на ретардација на растот кај деца и предadolесценти кои примијат иматиниб. Долгорочните ефекти на продолжениот третман со



**ДЕВАТИНИБ 100 mg и 400 mg филм обложени таблети**

иматиниб врз растот кај децата се непознати. Затоа, се препорачува внимателно следење на растот кај децата кои примаат терапија на иматиниб.

***Пријавување за несакани дејства***

Важно е да се пријават сомнителни несакани дејства по одобрувањето на лекот. Тоа овозможува континуирано следење на односот придобивка/ризик на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават какви било сомневања за несакани дејства во Агенцијата за лекови и медицински средства на Р.Македонија (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

