

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004202 - 200317
СОГЛАСОВАНО

ДАЗАТИНИБ-НАТИВ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Дазатиниб-натив

Международное непатентованное наименование: дазатиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Наименование ингредиента	Количество, мг					
	20 мг	50 мг	70 мг	80 мг	100 мг	140 мг
<i>Действующее вещество:</i>						
Дазатиниб	20,0	50,0	70,0	80,0	100,0	140,0
<i>Вспомогательные вещества:</i>						
Лактозы моногидрат	27,0	67,5	94,5	108,0	135,0	189,0
Целлюлоза микрокристаллическая	27,0	67,5	94,5	108,0	135,0	189,0
Гипролоза	2,4	6,0	8,4	9,6	12,0	16,8
Кроскармеллоза натрия	3,2	8,0	11,2	12,8	16,0	22,4
Магния стеарат	0,4	1,0	1,4	1,6	2,0	2,8
<i>Пленочная оболочка:</i>						
поливиниловый спирт – 40,00 %, макрогол – 20,20 %, тальк – 14,80 %, титана диоксид – 11,98 %, краситель хинолиновый желтый (E104), алюминиевый лак – 11,69 %, краситель солнечный закат желтый (E110), алюминиевый лак – 0,73 %, краситель железа оксид желтый – 0,58 %, краситель индигокармин (E132), алюминиевый лак – 0,02 %	4,0	-	11,0	-	16,0	-
поливиниловый спирт – 40,00 %, макрогол – 20,20 %, тальк – 14,80 %, краситель солнечный закат желтый (E110), алюминиевый лак – 13,91 %,	-	8,0	-	13,0	-	23,0

Наименование ингредиента	Количество, мг					
	20 мг	50 мг	70 мг	80 мг	100 мг	140 мг
титана диоксид – 10,14 %, краситель железа оксид желтый – 0,91 %, краситель индигокармин (E132), алюминиевый лак – 0,04 %						

Описание

Дозировка 20 мг. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Дозировка 50 мг. Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Дозировка 70 мг. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Дозировка 80 мг. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Дозировка 100 мг. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Дозировка 140 мг. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеин-тирозинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE06.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дазатиниб ингибирует тирозинкиназу BCR-ABL и тирозинкиназы семейства SRC, а также многие другие онкогенные киназы, включая c-KIT, киназу эфринавого (EPH) рецептора и PDGFβ-рецептор. Дазатиниб связывается с активной и неактивной формами фермента BCR-ABL и в субнанолярных концентрациях (0,6-0,8 нмоль/мл) ингибирует ее.

Механизм действия

В условиях *in vitro* дазатиниб проявляет активность на клеточных моделях лейкоза, как в отношении чувствительных, так и резистентных к иматинибу клеток. Дазатиниб преодолевает резистентность к иматинибу, связанную с гиперэкспрессией BCR-ABL, мутациями домена BCR-ABL киназы, активацией альтернативных механизмов, индуцирующих киназы семейства SRC (LYN, HCK), а также с гиперэкспрессией гена множественной лекарственной резистентности. При исследовании мутаций домена

BCR-ABL у пациентов с впервые выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе, прекративших прием дазатиниба, были выявлены мутации T315I, F317I/L и V299L. На основании экспериментов *in vitro* дазатиниб, по-видимому, не проявляет активности в отношении мутации T315I.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсорбция быстрая. Максимальная концентрация дазатиниба наблюдается через 0,5-3 часа после приема внутрь.

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и выведение являются дозозависимыми в диапазоне доз от 25 до 120 мг 2 раза в сутки. При приеме однократной дозы 100 мг дазатиниба через 30 минут после приема пищи с высоким содержанием жира отмечается увеличение среднего значения AUC на 14 %, после приема пищи с низким содержанием жира – на 21 %. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание.

Распределение

Кажущийся объем распределения дазатиниба у пациентов составляет 2505 л, что свидетельствует о его значительном распределении во внесосудистом пространстве. Связывание дазатиниба, в концентрациях, используемых в клинической практике, с белками плазмы крови составляет 96 %.

Метаболизм

Изофермент CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм дазатиниба. После приема внутрь 100 мг [¹⁴C]-дазатиниба здоровыми добровольцами 29 % радиоактивности в плазме крови приходится на долю неизмененного дазатиниба. Судя по концентрации в плазме крови и активности *in vitro* можно предположить, что метаболиты не играют большой роли в фармакологическом действии дазатиниба.

Выведение

Средний общий терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) дазатиниба у пациентов составляет 5-6 часов. Дазатиниб выводится, главным образом, кишечником преимущественно в виде метаболитов. После однократного приема внутрь [¹⁴C]-дазатиниба 4 % и 85 % радиоактивности выводятся почками и кишечником соответственно в течение 10 суток. Доля неизмененного дазатиниба составляет 0,1 % и 19 % дозы, выводимой почками и кишечником соответственно, остальная часть дозы представлена метаболитами.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

Фармакокинетику дазатиниба изучали у 8 пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести после однократного приема в дозе 50 мг и у 5 пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени после однократного приема дазатиниба в дозе 20 мг в сравнении с фармакокинетикой у здоровых добровольцев после приема дазатиниба в дозе 70 мг. Значения максимальной концентрации ($C_{\max}$) и AUC для дазатиниба были ниже на 47 % и 8 % соответственно у пациентов с нарушениями функции печени средней степени по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени снижение значений $C_{\max}$ и AUC для дазатиниба достигало 43 % и 28% соответственно.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетика дазатиниба не изменяется.

Показания к применению

- Впервые выявленный хронический миелолейкоз в хронической фазе.
- Хронический миелолейкоз в хронической фазе, фазе акселерации или фазе миелоидного или лимфоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб.
- Острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (Ph+ ОЛЛ) при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дазатинибу или другим компонентам препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Дазатиниб-натив следует с осторожностью применять у пациентов со следующими заболеваниями: печеночная недостаточность, удлинение интервала QT на ЭКГ или риск его удлинения (гипокалиемия, гипомагниемия, врожденный синдром удлиненного QT интервала, терапия антиаритмическими и другими лекарственными средствами, способными удлинять QT интервал, предшествующая терапия высокими дозами антрациклинов), наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы или нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу), а также при одновременном приеме антикоагулянтов и лекарственных средств, влияющих на функцию тромбоцитов, субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Пациентам во время лечения и как минимум в течение 3-х месяцев после его завершения необходимо использовать надежные методы контрацепции. Если беременность наступила во время лечения препаратом *Дазатиниб-натив*, а также, если стало известно, что препарат использовался во время беременности, следует немедленно проинформировать пациентку о возможном риске для плода. Имеются данные, что применение дазатиниба во время беременности может приводить к самопроизвольному аборту, а также вызывать аномалии развития плода и новорожденных.

Неизвестно, проникает ли дазатиниб в грудное молоко. На время лечения препаратом *Дазатиниб-натив* кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Таблетки препарата *Дазатиниб-натив* следует принимать внутрь целиком, независимо от приема пищи.

Рекомендуемые начальные дозы

- 100 мг один раз в сутки (утром или вечером) в хронической фазе хронического миелолейкоза;
- 140 мг один раз в сутки (утром или вечером) в остальных случаях.

Изменение дозы возможно с учетом клинического ответа и переносимости препарата пациентом.

Повышение дозы

В случае отсутствия гематологического или цитогенетического ответа при рекомендуемой начальной дозе возможно увеличение дозы препарата *Дазатиниб-натив* до:

- 140 мг один раз в сутки при хронической фазе хронического миелолейкоза;
- 180 мг один раз в сутки при продвинутых фазах хронического миелолейкоза (фаза акселерации или бластного криза) или остром лимфобластном лейкозе с положительной филадельфийской хромосомой (Ph⁺ ОЛЛ).

Прием препарата прекращают при возникновении признаков прогрессирования заболевания или при непереносимости препарата пациентом.

Коррекция дозы вследствие развития нежелательных реакций

Миелосупрессия

При миелосупрессии следует уменьшить дозу, прервать терапию или отменить ее. В случае необходимости следует провести трансфузию тромбоцитарной или эритроцитарной массы. При устойчивой миелосупрессии возможно применение гемопозитических факторов роста.

Нейтропения и тромбоцитопения

Хроническая фаза хронического миелолейкоза (начальная доза 100 мг один раз в сутки)

При абсолютном числе нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ или числе тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ необходимо:

1. Сделать перерыв в лечении препаратом *Дазатииниб-натив* до достижения абсолютного числа нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.
2. Возобновить терапию в прежней дозе.
3. При количестве тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$ или абсолютном числе нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, наблюдающихся более 7 дней, необходимо сделать перерыв в лечении и после достижения исходных показателей терапию возобновить в сниженной дозе 80 мг 1 раз в сутки (второй эпизод). Для пациентов с вновь выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе при наступлении третьего эпизода тромбоцитопении или нейтропении снижают дозу до 50 мг 1 раз в сутки. При наступлении третьего эпизода тромбоцитопении и нейтропении у пациентов с другими фазами миелолейкоза и наличии устойчивости к предшествующей терапии другими лекарственными средствами (включая иматиниб) или ее непереносимости прекращают лечение препаратом *Дазатииниб-натив*.

Хронический миелолейкоз (в фазе акселерации или бластного криза) и остром лимфобластном лейкозе с положительной филадельфийской хромосомой (Ph+ ОЛЛ) (начальная доза 140 мг 1 раз в сутки)

При абсолютном числе нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ или числе тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ необходимо:

1. Установить, обусловлена ли цитопения лейкозом (аспирация или биопсия костного мозга).
2. Если цитопения не связана с лейкозом, лечение следует прервать до достижения абсолютного числа нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и числа тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ и возобновить терапию в прежней дозе.
3. В случае рецидива цитопении следует повторно верифицировать природу цитопении и возобновить терапию в сниженной дозе 100 мг 1 раз в сутки (второй эпизод) или 80 мг 1 раз в сутки (третий эпизод).
4. Если возникшая цитопения связана с лейкозом, следует рассмотреть вопрос об увеличении дозы до 180 мг 1 раз в сутки.

При развитии тяжелых негематологических нежелательных реакций лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики нежелательной реакции или до улучшения состояния пациента. Лечение можно возобновить в сниженной дозе.

Пациенты с нарушениями функции почек

Почечный клиренс дазатиниба и его метаболитов составляет $< 4 \%$, поэтому коррекции дозы при нарушениях функции почек не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

Дазатиниб метаболизируется главным образом печенью, поэтому препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени.

Пациенты пожилого и старшего возрастов

Клинически значимых различий в фармакокинетике у пациентов пожилого и старшего возрастов не выявлено, поэтому коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

У большинства пациентов нежелательные реакции преходящие. Лечение дазатинибом было прекращено из-за развития нежелательных реакций у 12 % пациентов с впервые выявленной хронической фазой хронического миелолейкоза, а также у 15 % пациентов в хронической фазе хронического миелолейкоза с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью, у 16 % – в фазе акселерации хронического миелолейкоза, у 15 % – в фазе миелоидного бластного криза хронического миелолейкоза, а также у 8 % пациентов с острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» – $> 10 \%$; «часто» – $> 1 \%$ и $< 10 \%$, «нечасто» – $> 0,1 \%$ и $< 1 \%$, «редко» – $> 0,01 \%$ и $< 0,1 \%$, «очень редко» – $< 0,01 \%$, включая отдельные сообщения, «частота неизвестна» (связь с приемом дазатиниба не доказана).

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции (в том числе бактериальные, вирусные, грибковые); часто – пневмония (в том числе бактериальная, вирусная и грибковая), инфекции верхних дыхательных путей, герпетические инфекции, энтероколит, сепсис (в том числе нечасто – с летальным исходом); частота неизвестна – реактивация вируса гепатита В.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – миелосупрессия (включая анемию, нейтропению, тромбоцитопению); часто – фебрильная нейтропения; нечасто – лимфаденопатия, лимфопения; редко – эритробластопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности (в том числе узловатая эритема).

Нарушения со стороны эндокринной системы: нечасто – гипотиреоз; редко – гипертиреоз, тиреоидит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – нарушения аппетита (включая снижение аппетита, раннее насыщение, повышение аппетита), гиперурикемия; *нечасто* – гипоальбуминемия, синдром лизиса опухоли, обезвоживание, гиперхолестеринемия; *редко* – сахарный диабет.

Нарушения психики: часто – бессонница, депрессия, сонливость; *нечасто* – беспокойство, эмоциональная лабильность, психоз, снижение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; *часто* – нейропатия (включая периферическую нейропатию), головокружение, дисгевзия (извращение вкуса); *нечасто* – кровоизлияния (такие как внутримозговая гематома, внутримозговое кровоизлияние, эпидуральная гематома, внутричерепное кровоизлияние, геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, субдуральная гематома, субдуральное кровоизлияние), тремор, обморок, амнезия, нарушение равновесия; *редко* – судороги, нарушение мозгового кровообращения (инсульт), транзиторная ишемическая атака, воспаление зрительного нерва, паралич VII пары черепно-мозговых нервов (лицевого нерва), атаксия, деменция.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – зрительные расстройства (нечеткость, расплывчатость, снижение остроты зрения), сухость глаз, кровоизлияния в склеру глаза, конъюнктивальные кровоизлияния; *нечасто* – конъюнктивит, нарушения зрения, светобоязнь, слезотечение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – шум в ушах; *нечасто* – вертиго, потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца: часто – перикардальный выпот, аритмия (включая тахикардию), нарушения функции сердца (включая желудочковую дисфункцию, сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, кардиомиопатию, застойную кардиомиопатию, диастолическую дисфункцию, уменьшение фракции выброса, желудочковую недостаточность), учащенное сердцебиение, повышение активности мозгового натрийуретического пептида, дисфункция правого желудочка, желудочковая гипокинезия; *нечасто* – удлинение интервала QT на ЭКГ, стенокардия, кардиомегалия, перикардит, желудочковая аритмия (включая желудочковую тахикардию), инфаркт миокарда (в том числе с летальным исходом), изменения зубца Т, повышение активности тропонина; *редко* – «легочное сердце», миокардит, острый коронарный синдром, остановка сердца, удлинение интервала PR, ишемическая болезнь сердца, плевроперикардит; *частота неизвестна* – фибрилляция предсердий/трепетание предсердий.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – кровотечения (такие как носовые кровотечения, кровоточивость десен, гематомы, петехии, пурпура); *часто* – «приливы», повышение артериального давления; *нечасто* – снижение артериального давления, тромбофлебит; *редко* – «мраморность кожи», тромбоз глубоких вен, эмболия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – плевральный выпот, одышка; *часто* – легочные инфильтраты, отек легких, пневмонит, лёгочная гипертензия, кашель; *нечасто* – бронхиальная астма, бронхоспазм, легочная артериальная гипертензия, дисфония; *редко* – острый респираторный дистресс-синдром, легочная эмболия; *частота неизвестна* – интерстициальные заболевания легких, пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота, рвота, боли в животе; *часто* – воспаление слизистых оболочек (включая мукозит/стоматит), желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, вздутие живота, запоры, гастрит, поражения мягких тканей полости рта (включая сухость во рту, хейлит, везикулярная сыпь на губах, сухость губ, язвы на губах, эрозии слизистой оболочки полости рта), колит (включая нейтропенический колит); *нечасто* – дисфагия, асцит, анальные трещины, изъязвления верхних отделов желудочно-кишечного тракта, панкреатит, эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; *редко* – желудочно-кишечная энтеропатия с потерей белка, кишечная непроходимость, острый панкреатит, анальный свищ; *частота неизвестна* – желудочно-кишечное кровотечение с летальным исходом.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – холестаз, холецистит, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – кожная сыпь (включая лекарственную сыпь, эритему, мультиформную эритему, папулезную сыпь, пустулезную сыпь, шелушение кожи, везикулярную сыпь); *часто* – зуд, угревая сыпь, алопеция, сухость кожи, гипергидроз, крапивница, дерматит (включая экзему); *нечасто* – кожные язвы, буллезный дерматоз, нарушения пигментации, поражения ногтей, фотосенсибилизация, панникулит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, изменения волосяного покрова, нейтрофильный дерматоз; *редко* – лейкоцитокластический васкулит, фиброз кожи; *частота неизвестна* – синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – костно-мышечная боль; *часто* – артралгия, мышечная слабость, миалгия, костно-мышечная скованность, мышечные спазмы; *нечасто* – рабдомиолиз, миозит, тендинит, остеонекроз, артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, протеинурия, гематурия; редко – нарушения функции почек.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – гинекомастия, нарушения менструального цикла, вагинальные кровотечения, маточные кровотечения; редко – самопроизвольный аборт.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – периферические отеки (включая локализованные отеки подкожной клетчатки различной локализации, гравитационные отеки), отек лица (включая отек языка, отек губ, отек области рта, отек конъюнктивы, отек в области глаза и век, отек орбитальной клетчатки, периорбитальные отеки, макулярные отеки, отечность лица), повышенная утомляемость, повышение температуры тела; часто – генерализованные отеки, астения, боль, боль в груди, озноб, снижение или увеличение массы тела, спутанность сознания; нечасто – недомогание, повышение активности креатинфосфокиназы, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы; редко – нарушение походки.

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна – тромбоцитопения, анемия и нейтропения 3 или 4 степени, особенно у пациентов с продвинутыми фазами хронического миелолейкоза или острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой, гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, повышение активности печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение концентрации билирубина и/или креатинина в плазме крови.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении дазатиниба у пациентов с впервые выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе являются задержка жидкости и диарея, а у пациентов с резистентностью или непереносимостью иматиниба – задержка жидкости и диарея, головная боль, одышка, сыпь, повышенная утомляемость, тошнота, кровоизлияния (такие как желудочно-кишечные кровотечения и другие).

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

Случаи передозировки дазатиниба были зарегистрированы у двух пациентов, принимавших в течение 1 недели по 280 мг дазатиниба в сутки, что привело к значительному снижению числа тромбоцитов. В случае передозировки препарата

Дазатиниб-натив требуется тщательное наблюдение за пациентами с целью контроля степени миелосупрессии; при необходимости – симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Дазатиниб является субстратом изофермента CYP3A4. Ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, ритонавир, атазанавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, телитромицин, грейпфрутовый сок) могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови, поэтому следует избегать их совместного применения с дазатинибом. Пациенты, у которых не удастся избежать системного приема мощного ингибитора изофермента CYP3A4, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления признаков токсичности.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме крови

Индукторы изофермента CYP3A4

Индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме крови. Следует избегать совместного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 с дазатинибом. Пациентам, принимающим индукторы изофермента CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)), вместо этих лекарственных средств следует назначать лекарственные средства, не обладающие (или обладающие в минимальной степени) способностью индуцировать этот изофермент.

Антациды (лекарственные средства, содержащие алюминия гидроксид / магния гидроксид)

Если антациды необходимы, рекомендуется их принимать не менее чем за 2 часа до или через 2 часа после приема дазатиниба.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы

Длительное подавление секреции кислоты желудочного сока блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы (например, фамотидином и омепразолом) может приводить к снижению концентрации дазатиниба. Совместное применение этих лекарственных средств и дазатиниба не рекомендуется. В качестве их альтернативы можно использовать антациды (за 2 часа до или через 2 часа после приема дазатиниба).

Влияние дазатиниба на другие лекарственные средства

Субстраты изофермента CYP3A4

Дазатиниб является ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому его совместное применение с субстратами изофермента CYP3A4 может усилить действие данного субстрата. Субстраты изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном, такие как алфентанил, астемизол, терфенадин, цизаприд, циклоспорин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус и алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин) следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих дазатиниб.

Особые указания

При лечении препаратом *Дазатиниб-натив* могут возникать тяжелые (3 и 4 степени по общим критериям токсичности Национального института рака США (NCI CTC)) тромбоцитопения, анемия и нейтропения. Чаще они проявляются у пациентов с продвинутыми фазами хронического миелолейкоза или острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой, чем у пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза.

Полный клинический анализ крови следует проводить еженедельно в первые 2 месяца лечения препаратом *Дазатиниб-натив*, а затем ежемесячно или чаще, по клиническим показаниям. Угнетение костного мозга обычно обратимо и проходит при временной отмене или снижении дозы дазатиниба. У пациентов с впервые выявленным хроническим миелолейкозом миелосупрессия отмечалась реже, чем у пациентов в хронической фазе миелолейкоза при резистентности к иматинибу или его непереносимости.

При приеме дазатиниба имеются сведения о тяжелых кровоизлияниях в головной мозг, включая фатальные, зарегистрированы у менее 1 % пациентов с резистентностью к иматинибу или ее непереносимостью, получавших дазатиниб. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 4 % пациентов с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью; они обычно требовали временной отмены дазатиниба и гемотрансфузий. Другие тяжелые кровотечения зарегистрированы у 2 % пациентов с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью. Большинство случаев кровотечений были связаны с тяжелой тромбоцитопенией.

При приеме дазатиниба может наблюдаться задержка жидкости. Среди пациентов с впервые выявленным хроническим миелолейкозом задержка жидкости тяжелой степени наблюдалась у 3 % пациентов. У пациентов с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью задержка жидкости тяжелой степени (3 и 4) была зарегистрирована у 8 %, включая выраженный плевральный и перикардальный выпот у 7 % и 1 % пациентов соответственно. Выраженный асцит и генерализованный отек развились у менее 1 %

пациентов с резистентностью к иматинибу. У 1 % пациентов с резистентностью к иматинибу зарегистрирован тяжелый отек легких.

При появлении одышки, боли в грудной клетке или сухого кашля необходим рентгенологический контроль органов грудной клетки. Задержка жидкости обычно купируется при применении поддерживающей терапии с включением диуретиков или короткого курса глюкокортикостероидов. При выраженном плевральном выпоте может потребоваться оксигенотерапия и торакоцентез. Задержка жидкости чаще возникает у пациентов, принимающих дазатиниб два раза в сутки.

Такие нежелательные реакции как задержка жидкости, одышка, быстрая утомляемость, плевральный выпот, кашель, кровотечения в нижних отделах желудочно-кишечного тракта, нарушения аппетита, вздутие живота, головокружение, перикардальный выпот, застойная сердечная недостаточность, снижение веса чаще встречаются у пациентов старше 65 лет, поэтому следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами данной возрастной группы.

Удлинение QT интервала наблюдалось менее чем у 1 % пациентов с впервые выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получавших дазатиниб, при этом удлинение составило в среднем 3,0 мс. Удлинение QT интервала при лечении дазатинибом наблюдалось у более чем 1 % пациентов с резистентностью или непереносимостью терапии иматинибом. Дазатиниб следует назначать с осторожностью у пациентов с удлинённым QT интервалом или риском его удлинения (гипокалиемия, гипомагниемия, врожденный синдром удлинённого QT интервала, терапия антиаритмическими и другими лекарственными средствами, способными удлинить QT интервал, предшествующая терапия высокими дозами антрациклинов). До назначения препарата *Дазатиниб-натив* следует провести коррекцию гипокалиемии и гипомагниемии для предотвращения удлинения интервала QT.

У пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе или риском их развития среди нежелательных реакций чаще, чем у других групп пациентов, обнаруживаются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (перикардальный выпот, аритмия, ощущение сердцебиения, удлинение интервала QT, инфаркт миокарда (в том числе с летальным исходом)). В виду этого у данной группы пациентов во время терапии препаратом *Дазатиниб-натив* необходимо тщательно контролировать параметры сердечной деятельности с целью выявления и, при необходимости, коррекции возможных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

При развитии гипокальциемии состояние корректируется приемом внутрь препаратов кальция. При повышении активности трансаминаз или концентрации билирубина следует уменьшить дозу препарата *Дазатиниб-натив* или приостановить его прием.

При применении дазатиниба описаны случаи развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), подтвержденные при помощи катетеризации правых отделов сердца. ЛАГ отмечалась как в ходе лечения дазатинибом, так и по прошествии года и более после его окончания. Часто в случаях развития ЛАГ при лечении дазатинибом у пациентов были сопутствующие заболевания или во время лечения они принимали одновременно дазатиниб и другие лекарственные средства. До начала лечения препаратом *Дазатиниб-натив* следует провести обследование пациента с целью выявления возможных признаков и симптомов заболеваний сердца и легких. Если в ходе лечения препаратом *Дазатиниб-натив* у пациента отмечаются одышка или повышенная утомляемость, необходимо исключить наиболее типичную этиологию, включая плевральный выпот, отек легких, анемию и наличие инфильтрата в легких. При этом необходимо учитывать рекомендации, данные в разделе «Способ применения и дозы» для случаев развития негематологических нежелательных реакций: при развитии тяжелых негематологических нежелательных реакций лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики нежелательной реакции или до улучшения состояния пациента. Если в процессе обследования пациента не был поставлен другой диагноз, следует принять к рассмотрению диагноз ЛАГ. В случае подтверждения ЛАГ у пациента лечение препаратом *Дазатиниб-натив* необходимо прекратить без последующего возобновления, обеспечив последующий контроль состояния пациента в соответствии со стандартными рекомендациями. После отмены дазатиниба у пациентов с ЛАГ наблюдалось улучшение их гемодинамических и клинических параметров.

При приеме дазатиниба отмечались индивидуальные случаи возникновения тяжелых нежелательных реакций, поражающих кожу и слизистые оболочки, в том числе синдром Стивенса-Джонсона и многоформной эритемы. В случае появления таких нежелательных реакций в виду приема дазатиниба, лечение препаратом *Дазатиниб-натив* необходимо прекратить.

Ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL связывают с реактивацией вируса гепатита В (ВГВ), единичные случаи описаны для дазатиниба. В некоторых случаях реактивация ВГВ при применении других ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL приводило к развитию острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, а в последующем – к пересадке печени или летальному исходу. Перед началом терапии препаратом *Дазатиниб-натив* должен проводиться скрининг на наличие ВГВ. Для пациентов,

имеющих положительные серологические пробы, рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт лечения ВГВ. У пациентов-носителей ВГВ, нуждающихся в лечении ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL, необходимо контролировать клинические и лабораторные показатели активации ВГВ на протяжении терапии и несколько месяцев после ее окончания. Для пациентов с реактивированным ВГВ на фоне применения препарата *Дазатиниб-натив* показана немедленная консультация со специалистом по лечению ВГВ.

Содержание лактозы

Препарат *Дазатиниб-натив* содержит лактозу: в суточной дозе 100 мг - 135 мг лактозы и в суточной дозе 140 мг - 189 мг лактозы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по влиянию дазатиниба на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Если пациент отмечает связанные с лечением препаратом *Дазатиниб-натив* симптомы, такие как головокружение и нарушения зрения, влияющие на его способность к концентрации и быстроту реакции, рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 50 мг, 70 мг, 80 мг, 100 мг, 140 мг.

Дозировка 20 мг, 50 мг, 70 мг. По 60 таблеток во флаконы из полиэтилена, укупоренные крышками из полиэтилена с осушителем, с кольцом контроля первого вскрытия или без него.

Дозировка 80 мг, 100 мг, 140 мг. По 30 таблеток во флаконы из полиэтилена, укупоренные крышками из полиэтилена с осушителем, с кольцом контроля первого вскрытия или без него.

На флаконы наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

Московская область, Красногорский район, Петрово-Дальнее

Заместитель генерального директора

ООО «Натива»



В.Ю. Зубарев