МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Внимательно прочитайте эту Инструкцию перед тем как начать прием этого лекарства.

- *Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*

Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СПРАЙСЕЛ® (SPRYCEL®)

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-008175/10- 121216
СОГЛАСОВАНО

Регистрационные номера:

Торговое название препарата: Спрайсел®

Международное непатентованное название: дазатиниб (dasatinib)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

- *активное вещество:* дазатиниб 20 мг, 50 мг, 70 мг или 100 мг;
- *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 27/67,5/94,5/135,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 27/67,5/94,5/135,0 мг, гипролоза 2,4/6,0/8,4/12,0 мг, кроскармеллоза натрия 3,2/8,0/11,2/16,0 мг, магния стеарат 0,4/1,0/1,4/2,0 мг, Опадрай® белый YS-1-18177-A (титана диоксид (31,2 %), гипромеллоза-6сР (59,8 %), макрогол-400 (9,0 %))3,2/7,0/8,4/12,0 мг.

Описание

Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с маркировкой «BMS» на одной стороне и «527» на другой.

Таблетки 50 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с маркировкой «BMS» на одной стороне и «528» на другой.

Таблетки 70 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с маркировкой «BMS» на одной стороне и «524» на другой.

Таблетки 100 мг: Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «BMS 100» на одной стороне и «852» на другой.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - протеинтирозинкиназы ингибитор

Код АТХ: L01XE06

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Дазатиниб ингибирует тирозинкиназу BCR-ABL и тирозинкиназы семейства SRC, а также многие другие онкогенные киназы, включая c-KIT, киназу эфринового (EPH) рецептора и PDGFβ-рецептор. Дазатиниб связывается с активной и неактивной формами фермента BCR-ABL и в субнаномолярных 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 в ходе клинических исследований у пациентов с впервые выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе, прекративших прием препарата Спрайсел®, 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 день. Средний общий терминальный период полувыведения дазатиниба у пациентов составляет 5-6 часов.

При приеме однократной дозы 100 мг дазатиниба через 30 минут после приема пищи с высоким содержанием жира отмечается увеличение средней 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 значительном распределении во внесосудистом пространстве. При используемых в клинической практике концентрациях, связывание дазатиниба с белками плазмы составляет 96%.

Метаболизм

Изофермент CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм дазатиниба. После приема внутрь 100 мг [^{14}C]- дазатиниба здоровыми добровольцами, 29% радиоактивности в плазме приходилось на долю неизмененного дазатиниба. Судя по концентрации в плазме и

активности in vitro можно предположить, что метаболиты не играют большой роли в фармакологическом действии дазатиниба.

Выведение

Препарат выводится, главным образом, кишечником, преимущественно в виде метаболитов. После однократного приема внутрь [^{14}C]-дазатиниба 4% и 85% радиоактивности выводится почками и кишечником, соответственно, в течение 10 суток. Неизмененный дазатиниб составляет 0,1% и 19% дозы, выводимой почками и кишечником, соответственно, остальная часть дозы представлена метаболитами.

Фармакокинетику дазатиниба изучали у 8 пациентов с умеренными нарушениями функции печени после однократного приема препарата в дозе 50 мг и у 5 пациентов с тяжелым нарушением функции печени после однократного приема препарата в дозе 20 мг в сравнении с фармакокинетикой у здоровых добровольцев после приема препарата в дозе 70 мг. Значения C_{max} и AUC для дазатиниба были ниже на 47% и 8%, соответственно, при умеренном повреждении печени, по сравнению со значениями у здоровых добровольцев. У пациентов с тяжелым нарувшением функции печении снижение значений C_{max} и AUC для дазатиниба достигало 43% и 28%, соответственно.

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 при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к дазатинибу или к другим компонентам препарата;
- Беременность и период кормления грудью;
- Возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Печеночная недостаточность; одновременный прием антикоагулянтов и препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов; удлинение интервала Q-T или риск его удлинения (также при одновременном приеме препаратов, удлиняющих интервал Q-T); наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы или нарушение всасывания глюкозы и

галактозы (препарат содержит лактозу 135 мг или 189 мг соответственно суточной дозе Спрайсела® в 100 мг или 140 мг), одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Пациентам во время лечения и как минимум в течение 3 месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции. Если беременность наступила во время лечения препаратом Спрайсел®, а также, если стало известно, что препарат использовался во время беременности, следует немедленно проинформировать пациентку о возможном риске для плода. По результатам постмаркетинговых исследований установлено, что применение препарата Спрайсел® 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 Спрайсел® кормление грудью следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует принимать внутрь целиком; независимо от приема пищи.

Рекомендуемые начальные дозы препарата Спрайсел®:

- 100 мг один раз в день (утром или вечером) в хронической фазе хронического миелолейкоза
- 140 мг один раз в день (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 Спрайсел® до:

- 140 мг один раз в день при хронической фазе хронического миелолейкоза
- 180 мг один раз в день при далеко зашедшем хроническом миелолейкозе (фаза акселерации или бластного криза) или остром лимфобластном лейкозе с положительной филадельфийской хромосомой.

Коррекция дозы вследствие побочных эффектов

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 гемопоэтических факторов роста.

Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении

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

При абсолютном числе нейтрофилов < 0,5 х 10^9/л или числе тромбоцитов < 50 х 10^9/л:

1. Сделать перерыв в лечении препаратом Спрайсел® до достижения абсолютного числа нейтрофилов ≥ 1,0 х 10^9/л и числа тромбоцитов ≥ 50 х 10^9/л.

2. Возобновить терапию в прежней дозе.

3. При количестве тромбоцитов менее 25 х 10^9/л или абсолютном числе нейтрофилов менее 0,5 х 10^9/л, наблюдающихся более 7 дней - сделать перерыв в лечении и после достижения исходных показателей, терапию возобновить в сниженной дозе 80 мг 1 раз в день (второй эпизод). Для пациентов с вновь выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе при наступлении третьего эпизода тромбоцито/нейтропении снижают дозу до 50 мг 1 раз в день. При наступлении третьего эпизода тромбоцито/нейтропении у пациентов с другими фазами миелолейкоза и наличии устойчивости к предшествующей терапии другими препаратами (включая иматиниб) или ее непереносимости прекращают лечение препаратом Спрайсел®.

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

При абсолютном числе нейтрофилов < 0,5 х 10^9/л или числе тромбоцитов < 10 х 10^9/л:

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 ≥ 1,0 х 10^9/л и числа тромбоцитов ≥ 20 х 10^9/л и возобновить терапию в прежней дозе.

3. В случае рецидива цитопении следует снова убедиться в природе цитопении и возобновить терапию в сниженной дозе 100 мг 1 раз в день (второй эпизод) или 80 мг 1 раз в день (третий эпизод).

4. Если возникшая цитопения связана с лейкозом, следует рассмотреть вопрос об увеличении дозы до 180 мг 1 раз в день.

При развитии тяжелых негематологических побочных эффектов лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики побочного эффекта или до улучшения состояния пациента. Лечение можно возобновить в сниженной дозе.

Применение при нарушении функции почек

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

Применение при нарушении функции печени

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

Применение у пациентов пожилого возраста

Клинически значимых различий в фармакокинетике у пожилых пациентов не выявлено, поэтому коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

У большинства пациентов побочные явления были преходящими, лечение препаратом Спрайсел® было прекращено из-за побочных 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.

Частота возникновения побочных эффектов приведена в соответствии со шкалой: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), редко (≥ 1/10000, <1/1000).

Инфекции и инвазии:

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).

Со стороны кроветворной системы:

Очень часто: миелосупрессия (включая анемию, нейтропению, тромбоцитопению).

Часто: фебрильная нейтропения.

Нечасто: лимфаденопатия, лимфопения.

Редко: эритробластопения.

Со стороны иммунной системы:

Нечасто: реакции гиперчувствительности (в том числе узловатая эритема).

Со стороны эндокринной системы:

Нечасто: гипотиреоз.

Редко: гипертиреоз, тиреоидит.

Нарушения метаболизма:

Часто: нарушения аппетита (включая снижение аппетита, раннее насыщение, повышение аппетита), гиперурикемия.

Нечасто: гипоальбуминемия, синдром лизиса опухоли, обезвоживание, гиперхолестеринемия

Редко: сахарный диабет.

Со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль.

Часто: бессонница, депрессия, нейропатия (включая периферическую нейропатию), головокружение, извращение вкуса, сонливость.

Нечасто: беспокойство, эмоциональная лабильность, психоз, снижение либидо, 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.

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.

Со стороны органа слуха и равновесия:

Часто: шум в ушах.

Нечасто: вертиго, потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Очень часто: кровотечения (такие как носовые кровотечения, кровоточивость десен, гематомы, петехии, пурпура).

Часто: «приливы», повышение артериального давления, перикардиальный 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 Q-T на ЭКГ, стенокардия, кардиомегалия, снижение артериального давления, тромбофлебит, перикардит, желудочковая аритмия (включая желудочковуютахикардию), инфаркт миокарда (в том числе с летальным исходом), изменения зубца Т, повышение активности тропонина.

Редко: «легочное сердце», миокардит, острый коронарный синдром, «мраморность кожи», остановка сердца, удлинение интервала P-R, ишемическая болезнь сердца, плевроперикардит, тромбоз глубоких вен, эмболия.

Со стороны дыхательной системы:

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.

Со стороны пищеварительной системы:

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, пузырьковые высыпания 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.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: холестаз, холецистит, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

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.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:

Очень часто: костно-мышечная боль.

Часто: артралгия, мышечная слабость, миалгия, костно-мышечная скованность, мышечные спазмы.

Нечасто: рабдомиолиз, миозит, тендинит, остеонекроз, артрит.

Со стороны мочевыделительной системы:

Нечасто: почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, протеинурия, гематурия.

Редко: нарушение функции почек.

Со стороны репродуктивной системы:

Нечасто: гинекомастия, нарушения менструального цикла, вагинальные кровотечения, маточные кровотечения.

Редко: самопроизвольный аборт.

Прочие:

Очень часто: периферические отеки (включая локализованные отеки подкожной клетчатки различной локализации, гравитационнве 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-глютамилтранспептидазы.

Редко: нарушение походки.

Кроме того, при применении препарата получена информация о следующих явлениях, частота которых не установлена, и/или связь их с применением препарата не доказана:

Инфекции и инвазии: реактивация вируса гепатита В.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: фибрилляция предсердий/трепетание предсердий.

Со стороны дыхательной системы: интерстициальные заболевания легких, пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечное кровотечение с летальным исходом.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: синдром Стивенса-Джонсона.

Изменения лабораторных показателей:

- 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 сыворотке крови;
- Наиболее частыми побочными эффектами при применении препарата Спрайсел® 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, усталость, тошнота, кровоизлияния (такие как желудочно-кишечные кровотечения и другие).

Передозировка

Передозировка препарата Спрайсел® зарегистрирована у двух пациентов, принимавших в течение 1 недели по 280 мг препарата в день, что привело к значительному снижению числа

тромбоцитов. В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентами с целью контроля степени миелосупрессии; при необходимости - симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Препараты, 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 удается избежать системного приема мощного ингибитора изофермента CYP3A4, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления признаков токсичности.

Препараты, которые могут понижать концентрацию дазатиниба в плазме крови

Индукторы изофермента CYP3A4: индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме.

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 препаратов следует назначать препараты, не обладающие (или обладающие в минимальной степени) способностью индуцировать этот изофермент.

Антациды (препараты, 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 Н2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы:

Длительное подавление секреции кислоты желудочного сока блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы (например, фамотидином и омепразолом) может приводить к снижению концентрации дазатиниба.

Совместное применение этих препаратов и дазатиниба не рекомендуется. В качестве их альтернативы можно использовать антациды (за 2 часа до или через 2 часа после приема препарата Спрайсел®).

Влияние дазатиниба на другие лекарственные препараты

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 Спрайсел® могут возникать тяжелые (3 и 4 степени по общим критериям токсичности Национального института рака США (NCI CTC) тромбоцитопения, анемия и нейтропения Полный клинический анализ крови следует проводить еженедельно первые 2 месяца лечения, а затем ежемесячно или чаще, по клиническим показаниям. Угнетение костного мозга обычно обратимо и проходит при временной отмене или снижении дозы препарата Спрайсел®. При тяжелых желудочно-кишечных кровотечениях временно приостанавливают терапию и применяют гемотрансфузию. Большинство случаев кровотечений связаны с тяжелой тромбоцитопенией.

При приеме препарата Спрайсел® 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 перикардиальный 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 требовались оксигенотерапия и торакоцентез. Задержка жидкости наблюдалась чаще у пациентов, принимающих препарат два раза в сутки.

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

Дазатиниб следует использовать с осторожностью у пациентов с удлиненным Q-T интервалом или с риском его удлинения (гипокалиемия, гипомагниемия, врожденный синдром удлиненного Q-T интервала, терапия антиаритмическими и другими препаратами, способными удлинять Q-T интервал, предшествующая терапия высокими дозами антрациклинов). До назначения препарата Спрайсел® следует провести коррекцию гипокалиемии и гипомагниемии.

У пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе или риском их развития среди побочных реакций чаще, чем у других групп, обнаруживались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (перикардиальный выпот, аритмия, ощущение сердцебиения, удлинение интервала Q-T, инфаркт миокарда (в т.ч. с летальным исходом). В виду этого у данной группы пациентов необходимо тщательно контролировать параметры сердечной деятельности с целью выявления и, при необходимости, коррекции возможных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

При развитии гипокальциемии состояние корректируется приемом внутрь препаратов кальция. При повышении уровня трансаминаз или билирубина следует уменьшить дозу препарата или приостановить его прием.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), подтвержденная при помощи катетеризации правых отделов сердца, может наблюдаться как в ходе лечения препаратом Спрайсел®, так и по прошествии года и более после его окончания, часто на фоне сопутствующих заболеваниий и одновременного приема других лекарственных препаратов. До начала лечения препаратом Спрайсел® следует провести обследование пациента с целью выявления возможных признаков и симптомов заболеваний сердца и легких. Если в ходе лечения препаратом Спрайсел® у пациента отмечаются одышка или усталость, 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 побочных реакций: при развитии тяжелых негематологических побочных эффектов лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики побочного эффекта 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 Спрайсел® прекращают без последующего возобновления, обеспечив последующий контроль состояния пациента в соответствии со стандартными рекомендациями.

Во время лечения и в течение минимум 3 месяцев после и мужчинам, и женщинам необходимо использовать надежные методы контрацепции.

При приеме препарата Спрайсел® были отмечены индивидуальные случаи возникновения тяжелых побочных реакций, поражающих кожу и слизистые оболочки, а том числе синдром Стивенса-Джонсона и многоформной эритемы. В случае появления таких побочных эффектов в виду приема препарата, лечение Спрайселом® необходимо прекратить.

Ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL связывают с реактивацией вируса гепатита В (ВГВ), единичные случаи описаны для препарата Спрайсел®. В некоторых случаях реактивация ВГВ при применеии других ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL приводила к развитию острой

печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, а в последующем - к пересадке печени или летальному исходу.

Перед началом терапии препаратом Спрайсел® должен проводиться скриниг на наличие ВГВ. Для пациентов, имеющих положительные серологичесеие пробы, рекомендуется консультация специалитста, имеющего опыт лечения ВГВ. У пациентов-носителей ВГВ, нуждающихся в лечении ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL, необходимо контролировать клические и лабораторные показатели активации ВГВ на протяжении терапии и несколько месяцев после ее окончания. Для пациентов с реактивированным ВГВ на фоне применения препарата Спрайсел® показана немедленная консультация со специалистом по лечению ВГВ.

Содержание лактозы

Препарат Спрайсел® содержит лактозу: в суточной дозе 100 мг - 135 мг лактозы и в суточной дозе 140 мг - 189 мг лактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность к вождению и управлению техникой не проводилось. Если больной отмечает связанные с лечением симптомы, такие как головокружение и нарушения зрения, влияющие на его способность к концентрации и быстроту реакции, рекомендуется отказаться от управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ВНИМАНИЕ: В упаковку препарата помещен контейнер с осушителем, на который нанесены рисунок и предупредительная надпись – «Do not eat. Contents: Silica Gel.» - «Не есть. Содержимое: Силикагель». Осушитель предназначен для защиты препарата от влаги. Контейнер с осушителем не вскрывать; содержимое контейнера не принимать внутрь!

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой.

По 60 таблеток (дозировки 20 мг, 50 мг и 70 мг) или 30 таблеток (дозировка 100 мг) во флаконах из полиэтилена высокого давления с крышкой, недоступной для открывания детьми.

Внутрь флакона помещают контейнер с осушителем (силикагель) на который нанесена предупредительная маркировка:



Горлышко флакона закрывают ватным тампоном (только для дозировок 20/50/70 мг) и запаивают алюминиевой фольгой, на которую нанесено изображение товарного знака «  » .

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре от 15 до 30 °С.

ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ!

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

АстраЗенека Фармасьютикалз ЛП, США

4601 Хайвэй, 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США

AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA

4601 Highway, 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

(информация указывается только при упаковке на предприятии Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л.):

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия

Локалита Фонтана дель Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия

Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy

Localita Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italy

Или (информация указывается только при упаковке на предприятии АО «ОРТАТ»):

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр-н Харитоново, тел./факс +7 (4942) 650-806

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Bristol-Myers Squibb Company, USA

345, Park Avenue, New York, New York, USA

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»,

105064, Москва, Земляной вал, д. 9

Тел. (495) 755-92-67, факс (495) 755-92-62

Менеджер отджела регистрации и качества
ООО «Бристол-Майерс Сквибб»



Е.А. Бакулина