

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дазатиниб, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Дазатиниб, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Дазатиниб, 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Дазатиниб, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Дазатиниб, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Дазатиниб, 140 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дазатиниб.

Дазатиниб, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг дазатиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4).

Дазатиниб, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг дазатиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4).

Дазатиниб, 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 70 мг дазатиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4).

Дазатиниб, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 80 мг дазатиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4).

Дазатиниб, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг дазатиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4).

Дазатиниб, 140 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 140 мг дазатиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Дазатиниб, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Дазатиниб, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Дазатиниб, 70 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Дазатиниб, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Дазатиниб, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Дазатиниб, 140 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дазатиниб показан к применению у взрослых:

- Впервые выявленный хронический миелолейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph⁺) в хронической фазе;
- ХМЛ 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 (ОЛЛ Ph⁺) при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

Препарат Дазатиниб показан к применению у детей в возрасте от 3 до 18 лет:

- ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе;
- Впервые выявленный ОЛЛ Ph⁺ в комбинации с химиотерапией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия должна проводиться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с лейкозами.

Режим дозирования

Рекомендуемые начальные дозы препарата Дазатиниб у взрослых:

- 100 мг 1 раз в день (утром или вечером) в хронической фазе ХМЛ;
- 140 мг 1 раз в день (утром или вечером) в остальных случаях.

Рекомендуемые начальные дозы препарата Дазатиниб у детей по показаниям ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе или впервые выявленный ОЛЛ Ph⁺:

Назначение дозы препарата осуществляется на основании веса ребенка, 1 раз в день (утром или вечером). Перерасчет дозы должен проводиться каждые 3 месяца, при необходимости — чаще.

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Дазатиниб для детей показана в таблице 1.

Таблица 1

Дозировка препарата Дазатиниб для пациентов детского возраста с ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе или ОЛЛ Ph⁺

Вес тела (кг)	Суточная доза (мг)
От 10 до 20 кг	40 мг
От 20 до 30 кг	60 мг
От 30 до 45 кг	70 мг
45 кг и более	100 мг

Препарат Дазатиниб не следует применять у детей в возрасте до 3-х лет и массой тела менее 10 кг по показаниям ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе или ОЛЛ Ph⁺ для данной лекарственной формы.

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет по другим показаниям на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Длительность лечения

В клинических исследованиях (КИ) лечение дазатинибом взрослых пациентов с ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе, ХМЛ в фазе акселерации, миелобластного либо лимфобластного криза (поздняя фаза заболевания) или ОЛЛ Ph⁺ и педиатрических пациентов с ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе продолжалось до прогрессирования заболевания или непереносимости лекарственного препарата.

Последствия отмены терапии с точки зрения долгосрочного прогноза заболевания после достижения цитогенетического или молекулярного ответа (в том числе полного цитогенетического ответа (ПЦО), большого молекулярного ответа (БМО)) не изучались.

В КИ у педиатрических пациентов с ОЛЛ Ph⁺ дазатиниб назначали в постоянном режиме в дополнение к последовательным циклам основной химиотерапии на протяжении не более 2 лет. В случае последующей пересадки стволовых клеток дазатиниб можно применять еще в течение 1 года после трансплантации.

Увеличение или уменьшение дозы может быть рекомендовано с учетом клинического ответа и переносимости препарата пациентом.

Повышение дозы у взрослых

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

- 140 мг 1 раз в день (утром или вечером) при хронической фазе ХМЛ и ОЛЛ Ph⁺;
- 180 мг 1 раз в день (утром или вечером) при поздних фазах ХМЛ (фаза акселерации или бластного криза) или ОЛЛ Ph⁺.

Повышение дозы у детей

В случае отсутствия гематологического, цитогенетического или молекулярного ответа при рекомендуемой начальной дозе у пациентов с ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе, при переносимости терапии возможно увеличение дозы препарата Дазатиниб, см. таблицу 2.

Таблица 2

Увеличение дозы у педиатрических пациентов с Ph⁺ ХМЛ-ХФ

	Доза (максимальная доза в сутки)	
	Начальная доза	Эскалация
Таблетки	40 мг	50 мг
	60 мг	70 мг
	70 мг	90 мг
	100 мг	120 мг

Не рекомендуется повышение дозы пациентам детского возраста с ОЛЛ Ph⁺, так как у таких пациентов дазатиниб применяется совместно с курсами химиотерапии.

Коррекция дозы вследствие нежелательных реакций

Миелосупрессия взрослые / дети

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.

Рекомендации по изменению дозы у взрослых приведены в таблице 3, а у детей с ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе — в таблице 4. Рекомендации для детей с ОЛЛ Ph⁺,

получающих лечение в комбинации с химиотерапией, приведены в отдельном абзаце после таблиц.

Таблица 3

Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении у взрослых

Хроническая фаза ХМЛ (начальная доза 100 мг 1 раз в день)	При абсолютном числе нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ или числе тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$	1. Сделать перерыв в лечении препаратом Дазатиниб 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 $<25 \times 10^9/\text{л}$ и/или рецидиве абсолютного числа нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, наблюдающихся более 7 дней, повторить шаг 1 и возобновить лечение в уменьшенной дозе 80 мг 1 раз в день для второго эпизода. Для третьего эпизода дополнительно уменьшить дозу до 50 мг 1 раз в день (для пациентов с впервые выявленным диагнозом) или прекратить (для пациентов с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии, включая иматиниб).
ХМЛ (в фазе акселерации или бластного криза) и ОЛЛ Ph^+ (начальная доза 140 мг 1 раз в день)	При абсолютном числе нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ или числе тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$	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 $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и числа тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ и возобновить терапию в прежней дозе. 3. В случае рецидива цитопении следует повторить шаг 1 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.

Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении у детей при ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе

1. Если цитопения сохраняется более 3 недель, следует установить, обусловлена ли цитопения лейкозом (аспирация или биопсия костного мозга).
2. Если цитопения не связана с лейкозом, необходимо сделать перерыв в лечении препаратом Дазатиниб до достижения абсолютного числа нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и числа тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ и возобновить терапию в прежней или сниженной дозе.
3. В случае рецидива цитопении следует снова убедиться в природе цитопении (аспирация или биопсия костного мозга) и возобновить терапию в сниженной дозе.

Таблица 4

Рекомендованная схема снижения максимальной суточной дозы при ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе у детей

Исходная доза	Первичное снижение дозы	Повторное снижение дозы
40 мг	20 мг	*
60 мг	40 мг	20 мг
70 мг	60 мг	50 мг
100 мг	80 мг	70 мг

* — меньшая доза в таблетках недоступна.

У детей с ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе, если нейтропения ≥ 3 степени или тромбоцитопения рецидивируют во время полного гематологического ответа (ПГО), лечение препаратом Дазатиниб следует прервать, а затем можно возобновить в сниженной дозе. Временное снижение дозы при промежуточных степенях цитопении и реакции на заболевание следует проводить по мере необходимости.

Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении у детей с ОЛЛ Ph⁺

Для педиатрических пациентов с ОЛЛ Ph⁺ изменение дозы не рекомендуется в случаях гематологической токсичности 1–4 степени. Если нейтропения и/или цитопения приводят к задержке следующего блока терапии более чем на 14 дней, лечение дазатинибом следует прервать и возобновить терапию в той же дозе после начала следующего блока лечения. Если нейтропения и/или тромбоцитопения сохраняются, а следующий блок лечения откладывается еще на 7 дней, необходимо провести исследование костного мозга для оценки наполнения клетками и процентного содержания бластных клеток. Если содержание клеток менее 10 %, следует приостановить лечение дазатинибом до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не достигнет значения $> 500/\text{мкл}$ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$), после чего терапию возобновляют в

стандартной дозе. Если содержание клеток более 10 %, можно рассмотреть возможность продолжения лечения дазатинибом.

Негематологические нежелательные реакции

При развитии умеренных негематологических нежелательных реакций (2 степени) лечение следует приостановить до тех пор, пока реакция не разрешится или не вернется к исходному уровню. Лечение возобновляют в прежней дозе, если это первый случай нежелательной реакции; после повторных случаев рекомендуется снижение дозы дазатиниба.

При развитии тяжелых негематологических нежелательных реакций (3 или 4 степени) лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики нежелательной реакции или до улучшения состояния пациента. Лечение можно возобновить в сниженной дозе.

У взрослых пациентов с ХМЛ дозу рекомендуется снизить со 100 мг 1 раз в день до 80 мг 1 раз в день, а при необходимости дополнительно с 80 мг 1 раз в день до 50 мг 1 раз в день. У взрослых пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph⁺, получающих 140 мг 1 раз в день, рекомендуется снижение дозы до 100 мг 1 раз в день и далее, если потребуется, то со 100 мг 1 раз в день до 50 мг 1 раз в день.

У пациентов детского возраста с ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе с негематологическими нежелательными реакциями снижение дозы должно проводиться аналогично рекомендациям, приведенным выше для снижения дозы при гематологических нежелательных реакциях.

При появлении негематологических нежелательных реакций у детей с ОЛЛ Ph⁺ следует снижать дозу на один уровень в соответствии с рекомендациями по снижению дозы для гематологических нежелательных реакций (описаны выше). За исключением нарушений функции печени в случае негематологических нежелательных реакций ≥ 3 степени тяжести у детей с ОЛЛ Ph⁺ лечение должно быть приостановлено, и может быть возобновлено в сниженной дозе после уменьшения тяжести нежелательных реакций до ≤ 1 степени. Если концентрация прямого билирубина более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН), терапию отменяют до тех пор, пока этот показатель не вернется к исходному уровню или тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до ≤ 1 степени. При повышении активности АСТ/АЛТ более ВГН в 15 раз также необходима приостановка терапии до возвращения к исходным значениям или снижения тяжести нежелательной реакции до < 1 степени. При рецидиве подобных нарушений функции печени после возобновления терапии дазатинибом дозу препарата следует снизить.

Плевральный выпот

В случае диагностики плеврального выпота лечение дазатинибом следует прервать до обследования пациента и исчезновения симптомов или возвращения степени их выраженности к исходному уровню. Если эпизод не купируется в течение примерно одной недели, то следует рассмотреть применение диуретиков или кортикостероидов, или обеих групп препаратов одновременно (см. раздел 4.4 и 4.8). После разрешения первого эпизода следует рассмотреть вопрос о возобновлении терапии дазатинибом в ранее применявшейся дозе. После разрешения последующих эпизодов следует повторно применять в дозе, сниженной на один уровень.

После разрешения тяжелого (3 или 4 степени) эпизода при необходимости лечение может быть возобновлено в уменьшенной дозе в зависимости от исходной степени тяжести нежелательной реакции.

Коррекция дозы при сопутствующем использовании ингибиторов изофермента CYP3A4

Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и сока грейпфрута с дазатинибом (см. раздел 4.5). Если возможно, следует выбирать альтернативную терапию без или с минимальным потенциалом ингибирования изофермента CYP3A4. Если необходимо одновременное применение дазатиниба и сильных ингибиторов CYP3A4, следует рассмотреть уменьшение дозы:

- 40 мг при суточной дозе 140 мг;
- 20 мг при суточной дозе 100 мг;
- 20 мг при суточной дозе 70 мг.

При использовании дазатиниба в дозе 60 мг или 40 мг следует рассмотреть возможность приостановления лечения дазатинибом до прекращения терапии с использованием ингибиторов изофермента CYP3A4. Возобновление терапии возможно через 1 неделю после прекращения использования ингибиторов CYP3A4.

Предполагается, что снижение дозы дазатиниба приведет площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) до значений, наблюдаемых без ингибиторов CYP3A4, однако клинические данные с подобной коррекцией дозы отсутствуют у пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4. В случае непереносимости сниженной дозы дазатиниба следует прекратить применение сильных ингибиторов CYP3A4 или приостановить использование дазатиниба до прекращения применения ингибиторов CYP3A4. Возобновление приема дазатиниба возможно через 1 неделю после прекращения приема ингибиторов CYP3A4.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов пожилого возраста

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

Применение при нарушении функции печени

Пациенты с нарушением функции печени легкой, средней или тяжелой степени могут получать рекомендуемую начальную дозу. Однако дазатиниб следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 5.2).

Применение при нарушении функции почек

КИ дазатиниба у пациентов со сниженной функцией почек не проводились. Из исследования пациентов с впервые диагностированной хронической фазой ХМЛ исключались пациенты с концентрацией креатинина в сыворотке >3 раз ВГН, а из исследования у пациентов с хронической фазой ХМЛ с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии иматинибом исключали пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке $>1,5$ раза ВГН. Поскольку почечный клиренс дазатиниба и его метаболитов составляет <4 %, у пациентов с почечной недостаточностью не ожидается снижения общего клиренса.

Способ применения

Препарат Дазатиниб следует принимать только перорально.

Таблетки, покрытые оболочкой, нельзя измельчать, разрезать или жевать, чтобы поддержать правильные дозировки и минимизировать риск воздействия на кожу; таблетки следует проглатывать целиком. Таблетки, покрытые оболочкой, не следует измельчать, поскольку системная экспозиция у пациентов, принявших измельченные таблетки ниже таковой, чем у пациентов, проглотивших целую таблетку.

Таблетки можно принимать независимо от приема пищи и на постоянной основе либо утром, либо вечером (см. раздел 5.2). Препарат Дазатиниб нельзя одновременно принимать с грейпфрутом или грейпфрутовым соком (см. раздел 4.5).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дазатинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Миелосупрессия

При лечении дазатинибом могут возникать тяжелые тромбоцитопения, анемия и нейтропения. Чаще они регистрируются у пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph⁺, чем у пациентов с хронической фазой ХМЛ.

При монотерапии дазатинибом взрослых пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph⁺ полный клинический анализ крови необходимо проводить еженедельно на протяжении первых 2 месяцев, а далее ежемесячно или по клиническим показаниям.

У взрослых пациентов и детей с ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе полный клинический анализ крови следует проводить каждые две недели первые 12 недель лечения, затем каждые 3 месяца или по клиническим показаниям. У взрослых пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph⁺ при монотерапии дазатинибом анализ крови следует повторять еженедельно первые 2 месяца лечения, затем — ежемесячно или по клиническим показаниям. При лечении детей с ОЛЛ Ph⁺ комбинацией дазатиниба и химиотерапии полный клинический анализ крови следует проводить перед началом каждого блока химиотерапии и по клиническим показаниям. Во время курсов химиотерапии анализ крови необходимо повторять каждые два дня до восстановления показателей. Угнетение костного мозга обычно обратимо и проходит при временной отмене или снижении дозы дазатиниба.

Кровотечения

У пациентов с хронической фазой ХМЛ, получавших дазатиниб, случались кровотечения 3 или 4 степени. У пациентов с поздними стадиями ХМЛ или ОЛЛ Ph⁺ были отмечены случаи тяжелых кровоизлияний в центральную нервную систему (в том числе фатальные). Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения 3 или 4 степени отмечены у 4 % пациентов с поздними стадиями ХМЛ. При тяжелых желудочно-кишечных кровотечениях временно приостанавливают терапию и применяют гемотрансфузию. Другие тяжелые кровотечения зарегистрированы у 2 % пациентов. Большинство случаев кровотечений связаны с тяжелой тромбоцитопенией. Препараты, ингибирующие функции тромбоцитов, и антикоагулянты следует принимать с осторожностью.

Задержка жидкости

При приеме дазатиниба может наблюдаться задержка жидкости. Среди взрослых пациентов с впервые выявленным ХМЛ Ph⁺ задержка жидкости тяжелой степени наблюдалась у 5 % пациентов.

У взрослых с впервые выявленным ХМЛ Ph⁺ при резистентности к иматинибу или его непереносимостью задержка жидкости тяжелой степени (3 или 4 степени) была зарегистрирована у 6 %. У взрослых пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph⁺ задержка жидкости тяжелой степени наблюдалась в 8 % случаев, 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 дазатиниб 2 раза в день.

Такие нежелательные реакции как задержка жидкости, одышка, быстрая утомляемость, плевральный выпот, кашель, кровотечения в нижних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 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.

Удлинение интервала QT

Удлинение QT интервала наблюдалось менее чем у 1 % пациентов с впервые выявленным ХМЛ Ph⁺ 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 использовать с осторожностью пациентам с удлинённым QT интервалом или с риском его удлинения (гипокалиемия, гипомагниемия, врожденный синдром удлинённого QT интервала, терапия антиаритмическими и другими препаратами, способными удлинять QT интервал, предшествующая терапия высокими дозами антрациклинов). Перед назначением дазатиниба следует провести коррекцию гипокалиемии или гипомагниемии.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

У пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе или риском их развития среди нежелательных реакций чаще, чем у других групп, обнаруживались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность/сердечная дисфункция, перикардиальный выпот, аритмия, ощущение сердцебиения, удлинение интервала QT, инфаркт миокарда (в том числе с летальным исходом)). Ввиду этого у данной группы пациентов необходимо тщательно контролировать параметры сердечной деятельности с целью выявления и, при необходимости, коррекции возможных нежелательных реакций со стороны сердечно-

сосудистой системы (боль в груди, затрудненное дыхание, потоотделение). При развитии нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы лечение препаратом следует приостановить. Возобновление лечения возможно после выполнения функциональной оценки: исходная доза при слабых/умеренных нежелательных реакциях (≤ 2 степени), снижение дозы при тяжелых нежелательных реакциях (≥ 3 степени).

Легочная артериальная гипертензия

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), подтвержденная при помощи катетеризации правых отделов сердца, может наблюдаться как в ходе лечения дазатинибом, так и по прошествии года и более после его окончания, часто на фоне сопутствующих заболеваний и одновременного приема других лекарственных препаратов. Перед началом лечения дазатинибом следует провести обследование пациента с целью выявления возможных признаков и симптомов заболеваний сердца и легких. Если в ходе лечения дазатинибом 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 4.2 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 дазатинибом прекращают без последующего возобновления, обеспечив последующий контроль состояния пациента в соответствии со стандартными рекомендациями.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL ассоциируются с тромботической микроангиопатией (ТМА), включая отдельные сообщения о случаях применения дазатиниба. Если у пациента, получающего дазатиниб, возникают клинические симптомы или лабораторные изменения, характерные для ТМА, лечение дазатинибом должно быть прекращено и проведена полная диагностика ТМА, включая оценку активности ADAMTS13 и определения анти-ADAMTS13-антител. При высоком уровне анти-ADAMTS13-антител в сочетании с низкой активностью ADAMTS13 лечение дазатинибом не должно быть возобновлено.

Реактивация вируса гепатита В (ВГВ)

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 приводила к развитию острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, а в последующем — к трансплантации печени или летальному исходу.

Перед началом терапии дазатинибом 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 дазатиниба показана немедленная консультация со специалистом по лечению ВГВ.

Синдром лизиса опухоли

Были зарегистрированы случаи развития синдрома лизиса опухоли у пациентов с резистентностью к предшествующей терапии иматинибом, преимущественно на поздних стадиях заболевания. Вследствие возможности развития синдрома лизиса опухоли перед началом лечения дазатинибом необходимо поддерживать адекватный уровень гидратации, проводить коррекцию уровня мочевой кислоты и контролировать содержание электролитов в плазме крови. Пациенты на поздних стадиях заболевания и/или с высокой опухолевой нагрузкой находятся в группе высокого риска, по этой причине они нуждаются в более частом обследовании.

Влияние на рост и развитие детей и подростков

В КИ при лечении детей с впервые выявленной хронической фазой ХМЛ Ph⁺ или при резистентности/непереносимости иматиниба, по меньшей мере, через 2 года после окончания лечения у 4,6 % пациентов наблюдались нежелательные явления, связанные с ростом и развитием костей (включая случаи замедления инволюции эпифиза, остеопении, замедления роста, гинекомастии). Интерпретация результатов затруднена в виду контекста хронического заболевания и подлежит долгосрочным наблюдениям. В исследованиях при лечении педиатрических пациентов с ОЛЛ Ph⁺ дазатинибом в комбинации с химиотерапией максимум 2 года спустя после лечения отмечен случай нежелательного явления, связанный с нарушением роста и развития костей.

Прочие

При повышении уровня трансаминаз или билирубина следует уменьшить дозу препарата или приостановить его прием.

При развитии гипокальциемии состояние корректируется приемом внутрь препаратов кальция. Во время лечения и в течение минимум 3 месяцев после и мужчинам, и женщинам необходимо использовать надежные методы контрацепции. Если во время лечения дазатинибом наступила беременность, или если стало известно, что препарат использовался во время беременности, следует немедленно проинформировать пациентку о возможном риске для плода. При приеме дазатиниба были отмечены 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 при приеме препарата лечение дазатинибом необходимо прекратить.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Дазатиниб содержит лактозу: в суточной дозе 100 мг — 135 мг лактозы и в суточной дозе 140 мг — 189 мг лактозы. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Краситель солнечный закат желтый (E110) может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Препараты, которые могут **снижать** 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, фенobarбитал 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 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 препаратов 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 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, сиролimus, такролимус и алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин) следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих дазатиниб.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациентки с сохранным детородным потенциалом, и сексуально активные мужчины, должны использовать во время лечения и в течение минимум 3 месяцев после эффективные методы контрацепции.

Беременность

На основе опыта клинического применения, предполагается, что дазатиниб при приеме во время беременности вызывает врожденные пороки развития, включая дефекты нервной трубки и вредные фармакологические эффекты на плод.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

Дазатиниб не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения дазатинибом.

Если дазатиниб используется во время беременности, пациентка должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода.

Грудное вскармливание

Информация о выделении дазатиниба в грудное молоко человека или животных недостаточна/ограничена.

Физико-химические и доступные фармакодинамические/токсикологические данные о дазатинибе указывают на экскрецию в грудное молоко и нельзя исключить риск для ребенка.

Кормление грудью должно быть прекращено во время лечения дазатинибом.

Фертильность

В исследованиях на животных лечение дазатинибом не влияло на фертильность самцов и самок крысы. Врачи и другие медицинские работники должны сообщить мужчинам – пациентам репродуктивного возраста о возможных эффектах дазатиниба на фертильность и рассмотреть вопрос о криоконсервации спермы.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Дазатиниб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует предупредить, что во время лечения дазатинибом у них могут возникнуть нежелательные реакции, такие как головокружение или нечеткость зрения. Поэтому следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

У большинства взрослых пациентов нежелательные реакции были преходящими, лечение дазатинибом было прекращено из-за нежелательных реакций у 12 % пациентов с впервые выявленной хронической фазой ХМЛ Ph⁺, а также у 15 % пациентов в хронической фазе ХМЛ с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью, у 16 % — в фазе акселерации ХМЛ, у 15 % — в фазе миелоидного бластного криза ХМЛ, а также у 8 % пациентов с ОЛЛ Ph⁺.

Среди детей с хронической фазой ХМЛ Ph⁺ в виду серьезных нежелательных реакций терапия дазатинибом была прекращена у 1,5 % пациентов.

Профиль безопасности применения дазатиниба в детской популяции пациентов с ХМЛ Ph^+ в хронической фазе в целом соответствовал профилю безопасности у взрослых пациентов, за исключением отсутствия случаев легочной гипертензии, перикардального выпота, плеврального выпота, отека легких.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции, за исключением отклонений лабораторных показателей, были зарегистрированы у пациентов, получавших дазатиниб в качестве монотерапии в КИ и в период пострегистрационного применения (таблица 5). Эти реакции представлены по классам систем органов и по частоте. Определение частоты нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), неизвестно (нельзя оценить по имеющимся пострегистрационным данным). В рамках каждой группы частота нежелательных реакций представлена в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 5

Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении дазатиниба в клинических исследованиях и постмаркетингового опыта

<i>Инфекции и инвазии</i>	
<i>Очень часто</i>	инфекции (в том числе бактериальные, вирусные, грибковые)
<i>Часто</i>	пневмония (в том числе бактериальная, вирусная и грибковая), инфекции верхних дыхательных путей, герпетические инфекции, энтероколит, сепсис (в том числе нечасто — с летальным исходом)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
<i>Очень часто</i>	миелосупрессия (включая анемию, нейтропению, тромбоцитопению)
<i>Часто</i>	фебрильная нейтропения
<i>Нечасто</i>	лимфаденопатия, лимфопения
<i>Редко</i>	эритробластопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
<i>Нечасто</i>	реакции гиперчувствительности (в том числе узловатая эритема)
<i>Редко</i>	анафилактический шок
<i>Эндокринные нарушения</i>	
<i>Нечасто</i>	гипотиреоз
<i>Редко</i>	гипертиреоз, тиреоидит
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
<i>Часто</i>	нарушения аппетита (включая снижение аппетита, раннее насыщение, повышение аппетита), гиперурикемия
<i>Нечасто</i>	гипоальбуминемия, синдром лизиса опухоли, обезвоживание, гиперхолестеринемия
<i>Редко</i>	сахарный диабет
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	

<i>Очень часто</i>	головная боль
<i>Часто</i>	бессонница, депрессия, нейропатия (включая периферическую нейропатию), головокружение, извращение вкуса, сонливость
<i>Нечасто</i>	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
<i>Редко</i>	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	
<i>Часто</i>	зрительные расстройства (нечеткость, расплывчатость, снижение остроты зрения), сухость глаз, кровоизлияния в склереу глаза, конъюнктивальные кровоизлияния
<i>Нечасто</i>	конъюнктивит, нарушение зрения, светобоязнь, слезотечение
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
<i>Часто</i>	шум в ушах
<i>Нечасто</i>	вертиго, потеря слуха
Нарушения со стороны сердца	
<i>Часто</i>	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
<i>Нечасто</i>	удлинение интервала QT на ЭКГ, стенокардия, кардиомегалия, перикардит, желудочковая аритмия (включая желудочковую тахикардию), инфаркт миокарда (в том числе с летальным исходом), изменение зубца T, повышение активности тропонина
<i>Редко</i>	миокардит, острый коронарный синдром, остановка сердца, удлинение интервала PR, ишемическая болезнь сердца, плевроперикардит
Нарушения со стороны сосудов	
<i>Очень часто</i>	кровотечения (такие как носовые кровотечения, кровоточивость десен, гематомы, петехии, пурпура), кроме желудочно-кишечных кровотечений и кровоизлияний в центральной нервной системе
<i>Часто</i>	«приливы», повышение артериального давления
<i>Нечасто</i>	снижение артериального давления, тромбофлебит, тромбоз
<i>Редко</i>	«легочное сердце», острый коронарный синдром, «мраморность кожи», тромбоз глубоких вен, эмболия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
<i>Очень часто</i>	плевральный выпот, одышка
<i>Часто</i>	легочные инфильтраты, отек легких, пневмонит, лёгочная гипертензия, кашель
<i>Нечасто</i>	бронхиальная астма, бронхоспазм, легочная артериальная гипертензия, дисфония
<i>Редко</i>	острый респираторный дистресс-синдром, легочная эмболия
Желудочно-кишечные нарушения	
<i>Очень часто</i>	диарея, тошнота, рвота, боли в животе
<i>Часто</i>	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)
<i>Нечасто</i>	дисфагия, асцит, анальные трещины, изъязвления верхних отделов ЖКТ, панкреатит, эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
<i>Редко</i>	желудочно-кишечная энтеропатия с потерей белка, кишечная непроходимость, острый панкреатит, анальный свищ
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
<i>Нечасто</i>	холестаз, холецистит, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
<i>Очень часто</i>	кожная сыпь (включая лекарственную сыпь, эритему, мультиформную эритему, эритроз, папулезную сыпь, пятнисто-папулезную сыпь, пустулезную сыпь, шелушение кожи, везикулярную сыпь, макулопустулезную сыпь, эксфолиативную сыпь, генерализованную эритему, генитальную сыпь, тепловую сыпь, белые угри, потницу, пустулезный псориаз, сыпь, эритематозную сыпь, фолликулярную сыпь, генерализованную сыпь, макулярную сыпь, зудящую сыпь, раздражение кожи, токсическую кожную сыпь, везикулезную уртикарную сыпь, васкулитную сыпь)
<i>Часто</i>	зуд, угревая сыпь, алопеция, сухость кожи, гипергидроз, крапивница, дерматит (включая экзему)
<i>Нечасто</i>	кожные язвы, буллезный дерматоз, нарушения пигментации, поражения ногтей, фотосенсибилизация, панникулит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, изменения волосяного покрова, нейтрофильный дерматоз
<i>Редко</i>	лейкоцитокластический васкулит, фиброз кожи
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
<i>Очень часто</i>	костно-мышечная боль

<i>Часто</i>	артралгия, мышечная слабость, миалгия, костно-мышечная скованность, мышечные спазмы
<i>Нечасто</i>	рабдомиолиз, миозит, тендинит, остеонекроз, артрит
<i>Редко</i>	замедленная инволюция эпифиза, задержка роста (частота данных нежелательных явлений в исследованиях у детей отмечена как «часто»)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
<i>Нечасто</i>	почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, протеинурия, гематурия
<i>Редко</i>	нарушения функции почек
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	
<i>Редко</i>	самопроизвольный аборт
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
<i>Нечасто</i>	гинекомастия, нарушения менструального цикла, вагинальные кровотечения, маточные кровотечения
Прочие	
<i>Очень часто</i>	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
<i>Часто</i>	генерализованные отеки (включая задержку жидкости, отек ЖКТ, генерализованный отек, периферический отек, отек, отек, обусловленный сердечной недостаточностью, паранефральный выпот, постпроцедурный отек, висцеральный отек), астения, боль, боль в груди, озноб, снижение или увеличение массы тела, спутанность сознания
<i>Нечасто</i>	недомогание, повышение активности креатинфосфокиназы, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, прочие поверхностные отеки (включая отечность половых органов, отек в месте разреза кожи, отек половых органов, отечность полового члена, отек полового члена, отек мошонки, отечность кожи, отечность яичек, вульвовагинальную отечность)
<i>Редко</i>	нарушение походки

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

Инфекции и инвазии: реактивация вируса гепатита В (ВГВ).

Нарушения со стороны сердца: фибрилляция предсердий/трепетание предсердий.

Нарушения со стороны сосудов: тромботическая микроангиопатия (ТМА).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

интерстициальные заболевания легких, пневмония.

Желудочно-кишечные нарушения: желудочно-кишечное кровотечение с летальным исходом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефротический синдром.

Лабораторные и инструментальные данные:

- тромбоцитопения, анемия и нейтропения 3 или 4 степени, особенно у пациентов с поздними фазами ХМЛ или острым ОЛЛ Ph⁺;
- гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия;
- повышение активности печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ));
- повышение концентрации билирубина и/или креатинина в сыворотке крови.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении дазатиниба у пациентов с впервые выявленным ХМЛ Ph⁺ 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).

Изменения лабораторных показателей у детей соответствовали изменениям этих показателей у взрослых пациентов.

Дети с ОЛЛ Ph⁺ при использовании дазатиниба в комбинации с химиотерапией:

Нежелательные явления, описанные в 2-х педиатрических исследованиях, в которых дазатиниб применялся в сочетании с химиотерапией, соответствовали известному профилю безопасности дазатиниба у взрослых и ожидаемому эффекту от химиотерапии, за исключением меньшей встречаемости плеврального выпота у детей по сравнению со взрослыми.

В детском исследовании острого лимфобластного лейкоза показатели лабораторных отклонений соответствовали известному профилю безопасности для лабораторных параметров у взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом, получавших фоновый курс химиотерапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ «Нурсаулет 2»).

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь.

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а.

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Армения.

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна».

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5.

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96 (+374 10) 23-16-82

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://pharm.am>

Кыргызская Республика.

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики.

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25.

Телефон: +996 (312) 21 92 78

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://pharm.kg>

4.9. Передозировка

Передозировка дазатинибом зарегистрирована у 2 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL.

Код АТХ: L01EA02

Фармакодинамика

Дазатиниб ингибирует тирозинкиназу BCR-ABL и тирозинкиназы семейства SRC, а также многие другие онкогенные киназы, включая c-KIT, киназу эфринового (EPH) рецептора и PDGF β -рецептор. Дазатиниб является мощным субнаномолярным ингибитором киназы BCR-ABL с активностью при концентрации 0,6–0,8 нМ. Он связывается как с неактивной, так и с активной конформацией фермента BCR-ABL.

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 КИ у пациентов с впервые выявленным ХМЛ 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсорбция быстрая. Максимальная концентрация дазатиниба после приема внутрь наблюдается через 0,5–3 часа у взрослых и через 0,5–6 часов у детей всех возрастных групп. 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, у детей 2–5 часов.

При приеме однократной дозы 100 мг дазатиниба у взрослых 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. При применении натошак вариабельность системного воздействия дазатиниба (коэффициент вариации 47 %) оказалась выше, чем при приеме с нежирной (коэффициент вариации 39 %) и жирной (коэффициент вариации 32 %) пищей.

Исходя из результатов популяционного фармакокинетического анализа, вариабельность системного воздействия дазатиниба в основном обусловлена внутрииндивидуальной вариабельностью биодоступности (коэффициент вариации 44 %) и в меньшей степени межиндивидуальной вариабельностью биодоступности и клиренса (коэффициент вариации 32 % и 30 %, соответственно). Случайная внутрииндивидуальная вариабельность предположительно не влияет на суммарное системное воздействие и эффективность или безопасность.

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 %.

Биотрансформация

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.

Элиминация

Дазатиниб 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 максимальной концентрации ($C_{\max}$) 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 нарушением функции печени снижение значений $C_{\max}$ и AUC для дазатиниба достигало 43 % и 28 %, соответственно.

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетика дазатиниба не изменяется.

В ходе исследования фармакокинетики с участием пациентов детского возраста регулируемое дозировкой действие дазатиниба (C_{avg} , $C_{\min}$ и $C_{\max}$) было схожим для пациентов с ХМЛ в хронической фазе и пациентов с ОЛЛ Ph $^{+}$.

Существенных различий в фармакокинетике между детьми и подростками не наблюдалось.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Доклинический профиль безопасности дазатиниба был оценен в серии исследований *in vitro* и *in vivo* на мышах, крысах, обезьянах и кроликах.

Первичная токсичность наблюдалась в желудочно-кишечной, кроветворной и лимфоидной системах. Желудочно-кишечная токсичность ограничивала дозу у крыс и обезьян, поскольку кишечник был постоянным органом-мишенью. У крыс минимальное или умеренное снижение параметров эритроцитов сопровождалось изменениями в костном мозге; аналогичные изменения происходили у обезьян с меньшей частотой. Лимфоидная токсичность у крыс заключалась в истощении лимфоцитов в лимфатических узлах, селезенке и тимусе, и снижении массы лимфоидных органов. Изменения в желудочно-кишечной, кроветворной и лимфоидной системах были обратимыми после прекращения лечения.

Изменения в почках у обезьян, получавших лечение в течение 9 месяцев, ограничивались увеличением фоновой минерализации почек. Кожное кровотечение

наблюдалось в остром пероральном исследовании с однократной дозой у обезьян, но не наблюдалось в исследованиях с повторной дозой ни у обезьян, ни у крыс. У крыс дазатиниб ингибировал агрегацию тромбоцитов *in vitro* и увеличивал время кровотечения из кутикулы *in vivo*, но не вызывал спонтанного кровотечения.

Активность дазатиниба *in vitro* в анализах волокон hERG и Пуркинье указывает на возможность продления реполяризации желудочков сердца (интервал QT). Однако в исследовании однократной дозы *in vivo* на обезьянах, получавших телеметрию в сознании, не было никаких изменений в интервале QT или форме волны ЭКГ.

Дазатиниб не был мутагенным в анализах бактериальных клеток *in vitro* (тест Эймса) и не был генотоксичным в микроядерном тесте на крысах *in vivo*. Дазатиниб был кластогенным *in vitro* по отношению к делящимся клеткам яичника китайского хомячка (СНО).

Дазатиниб не влиял на мужскую или женскую фертильность в обычном исследовании фертильности крыс и раннего эмбрионального развития, но индуцировал эмбриолетальность при уровнях дозы, приближенных к клиническому воздействию на человека. В исследованиях эмбриофетального развития дазатиниб аналогичным образом индуцировал эмбриолетальность с соответствующим уменьшением размера помета у крыс, а также изменениями скелета плода как у крыс, так и у кроликов. Эти эффекты наблюдались в дозах, которые не вызывали токсичности для матери, что указывает на то, что дазатиниб является селективным репродуктивным токсикантом от имплантации до завершения органогенеза.

У мышей дазатиниб индуцировал иммуносупрессию, которая зависела от дозы и эффективно управлялась снижением дозы и/или изменениями в графике дозирования. Дазатиниб обладал фототоксическим потенциалом в анализе фототоксичности нейтрального поглощения красного цвета *in vitro* в фибробластах мыши. Дазатиниб считался нефототоксичным *in vivo* после однократного перорального введения самкам голых мышей при воздействии, в 3 раза превышающем воздействие на человека, после введения рекомендуемой терапевтической дозы (на основе AUC).

В двухлетнем исследовании канцерогенности крысам вводили перорально дазатиниб в дозах 0,3, 1 и 3 мг/кг/сут. Самая высокая доза приводила к уровню экспозиции в плазме крови (AUC), в целом эквивалентному воздействию на человека в рекомендуемом диапазоне начальных доз от 100 мг до 140 мг в день. Было отмечено статистически значимое увеличение комбинированной заболеваемости плоскоклеточным раком и папилломами матки и шейки матки у самок, получавших высокие дозы, и аденомой

предстательной железы у самцов, получавших низкие дозы. Актуальность результатов исследования канцерогенности на крысах для человека неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Гипролоза

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка содержит:

Дозировка 50 мг, 70 мг, 100 мг

Опадрай II жёлтый: поливиниловый спирт, макрогол, тальк, титана диоксид (E171), краситель хинолиновый желтый алюминиевый лак (E104), краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак (E110), краситель железа оксид желтый (E172), краситель индигокармин алюминиевый лак (E132).

Дозировка 20 мг, 80 мг, 140 мг

Опадрай II оранжевый: поливиниловый спирт, макрогол, тальк, краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак (E110), титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель индигокармин алюминиевый лак (E132).

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

6.5. Форма выпуска и упаковка

Дозировка 20 мг, 50 мг, 70 мг: по 60 таблеток в банки из полиэтилена высокой плотности, укупоренные крышками из полипропилена с осушителем, с кольцом контроля первого вскрытия или без него.

Дозировка 80 мг, 100 мг, 140 мг: по 30 таблеток в банки из полиэтилена высокой плотности, укупоренные крышками из полипропилена с осушителем, с кольцом контроля первого вскрытия или без него.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению (листом-вкладышем) помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ОнкоТаргет»

Юридический адрес: 109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д.42, к. 24, этаж 2, ком. 193.

Тел.: +7 (495) 233 01 38

e-mail: info@oncotarget.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ОнкоТаргет»

Юридический адрес: 1109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д.42, к. 24, этаж 2, ком. 193.

Тел.: +7 (495) 233 01 38

e-mail: info@oncotarget.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дазатиниб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>.