

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 22.08.2024г.
№ N078527

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

Торговое название
ЗАТИНИБ®

Международное непатентованное название
Дазатиниб

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 50 мг, 70 мг, 100 мг, 140 мг

Фармакотерапевтическая группа
Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Протеинкиназы ингибиторы. Дазатиниб.
Код АТХ L01XE06

Показания к применению

Взрослые:

- впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелолейкоз (ХМЛ) в хронической фазе (ХФ)
- ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или бластного криза с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии, включая иматиниб
- острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (Ph+ ОЛЛ), а также лимфоидный бластный криз ХМЛ, при резистентности или непереносимости предшествующей терапии

Дети:

- впервые диагностированный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелолейкоз (ХМЛ) в хронической фазе (Ph+ ХМЛ-ХФ) или Ph+ ХМЛ-ХФ, с непереносимостью или резистентностью к предшествующей терапии, включая иматиниб
- впервые выявленный острый лимфобластный лейкоз с положительной

филадельфийской хромосомой (Ph⁺ ОЛЛ) в сочетании с химиотерапией

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- противопоказано лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП) – лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

Необходимые меры предосторожности при применении

Клинически значимые взаимодействия

Дазатиниб является субстратом и ингибитором цитохрома P450 (CYP) 3A4. Следовательно, существует вероятность взаимодействия с другими одновременно вводимыми лекарственными средствами, которые метаболизируются главным образом CYP3A4 или модулируют его активность.

Одновременное применение дазатиниба и лекарственных средств или веществ, сильно ингибирующих CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, ритонавир, телитромицин, грейпфрутовый сок) может увеличивать экспозицию дазатиниба. Таким образом, пациентам, получающим дазатиниб, не рекомендуется одновременное назначение мощного ингибитора CYP3A4.

Одновременное применение дазатиниба и лекарственных средств, которые индуцируют CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный, также известный как Зверобой), может существенно снизить воздействие дазатиниба, потенциально увеличивая риск терапевтической неудачи. Поэтому у пациентов, получающих дазатиниб, следует выбирать одновременное применение альтернативных лекарственных средств с меньшим потенциалом индукции CYP3A4.

Одновременное применение дазатиниба и субстрата CYP3A4 может увеличить воздействие субстрата CYP3A4. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении дазатиниба с субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном, такими как астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин).

Одновременное применение дазатиниба и антагониста гистамина-2 (H₂) (например, фамотидина), ингибитора протонной помпы (например, омепразола) или гидроксида алюминия/гидроксида магния может снизить воздействие дазатиниба. Таким образом, антагонисты H₂ и ингибиторы протонной помпы не рекомендуются, а препараты гидроксида алюминия/гидроксида магния следует вводить за 2 часа до или через 2 часа после приема дазатиниба.

Особые группы населения

Основываясь на результатах фармакокинетического исследования однократной дозы, пациенты с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью могут получать рекомендуемую начальную дозу. Из-за ограничений данного клинического исследования рекомендуется соблюдать осторожность при назначении дазатиниба пациентам с печеночной недостаточностью.

Важные побочные реакции

Миелосупрессия

Лечение дазатинибом связано с анемией, нейтропенией и тромбоцитопенией. Они возникают раньше и чаще у пациентов с прогрессирующей фазой ХМЛ или Ph⁺ ОЛЛ, чем при хронической фазе ХМЛ. У взрослых пациентов с прогрессирующей фазой ХМЛ или Ph⁺ ОЛЛ, получавших дазатиниб в качестве монотерапии, полный анализ крови (ОАК) следует проводить еженедельно в течение первых 2 месяцев, а затем ежемесячно или чаще, по клиническим показаниям. У взрослых и детей с хронической фазой ХМЛ полный анализ крови следует проводить каждые 2 недели в течение 12 недель, затем каждые 3 месяца или чаще, по клиническим показаниям. У детей с Ph⁺ ОЛЛ, получавших дазатиниб в сочетании с химиотерапией, ОАК следует проводить до начала каждого блока химиотерапии или чаще по клиническим показаниям. Во время консолидирующих блоков химиотерапии анализ крови следует проводить каждые 2 дня до выздоровления. Миелосупрессия, как правило, обратима и обычно лечится путем временного прекращения приема дазатиниба или снижения дозы.

Кровотечение

У пациентов с хронической фазой ХМЛ (n=548) у 5 пациентов (1%), получавших дазатиниб, было кровотечение 3 или 4 степени. В клинических исследованиях у пациентов с поздней стадией ХМЛ, получавших рекомендованную дозу Дазатиниба (n=304), тяжелое кровоизлияние в центральную нервную систему (ЦНС) возникало у 1% пациентов. Один случай закончился летальным исходом и был связан с тромбоцитопенией 4 степени по общим критериям токсичности (СТС). Желудочно-кишечные кровотечения 3 или 4 степени возникали у 6% пациентов с поздней стадией ХМЛ и, как правило, требовали прерывания лечения и переливания крови. Другие кровотечения 3 или 4 степени встречались у 2% пациентов с поздней фазой ХМЛ. Большинство побочных реакций, связанных с кровотечением, у этих пациентов, как правило, были связаны с тромбоцитопенией 3 или 4 степени. Кроме того, анализы тромбоцитов *in vitro* и *in vivo* показывают, что лечение Дазатинибом обратимо влияет на активацию тромбоцитов.

Следует соблюдать осторожность, если пациентам необходимо принимать лекарственные средства, подавляющие функцию тромбоцитов, или антикоагулянты.

Задержка жидкости

Дазатиниб связан с задержкой жидкости.

Пациентам, у которых появились симптомы, указывающие на плевральный выпот, такие как одышка или сухой кашель, должно быть проведено рентгенографическое исследование грудной клетки. Плевральный выпот 3 или 4 степени может потребовать торакоцентеза и кислородной терапии. Побочные реакции в виде задержки жидкости обычно устранялись с помощью мер поддерживающей терапии, включающих диуретики и короткие курсы стероидов. У пациентов в возрасте 65 лет и старше, чаще чем у молодых пациентов отмечаются плевральный выпот, одышка, кашель, перикардальный выпот и застойная сердечная недостаточность, за ними необходимо тщательное наблюдение. Сообщалось также о случаях хилоторакса у пациентов с плевральным выпотом.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

В ходе лечения дазатинибом сообщалось о ЛАГ (предкапиллярная легочная артериальная гипертензия, подтвержденная катетеризацией правых отделов сердца). В этих случаях сообщалось о ЛАГ после начала терапии дазатинибом, в том числе после более чем одного года лечения.

Пациенты должны быть обследованы на наличие признаков и симптомов основного сердечно-легочного заболевания до начала терапии дазатинибом. Эхокардиография должна проводиться в начале лечения у каждого пациента с симптомами сердечного заболевания и учитываться у пациентов с факторами риска сердечных или легочных заболеваний. Пациенты, у которых развивается одышка и усталость после начала терапии, должны быть обследованы на предмет общей этиологии, включая плевральный выпот, отек легких, анемию или инфильтрацию легких. В соответствии с рекомендациями по лечению негематологических побочных реакций дозу дазатиниба следует снизить или приостановить прием препарата. Если объяснение не найдено или если нет улучшения при снижении дозы или прерывании лечения, следует рассмотреть вопрос о диагнозе ЛАГ. Диагностический подход должен соответствовать стандартным практическим рекомендациям. Если ЛАГ подтверждается, прием дазатиниба следует прекратить навсегда. Последующее наблюдение должно проводиться в соответствии со стандартными практическими рекомендациями. После прекращения терапии дазатинибом у пациентов с ЛАГ, получавших дазатиниб, наблюдались улучшения гемодинамических и клинических показателей.

Удлинение интервала QT

Дазатиниб следует назначать с осторожностью пациентам, у которых наблюдается или может развиваться удлинение QTc. К ним относятся пациенты с гипокалиемией или гипوماгнемией, пациенты с врожденным синдромом удлинения интервала QT, пациенты, принимающие антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые приводят к удлинению интервала QT, и кумулятивная терапия высокими дозами антрациклина. Гипокалиемия или гипوماгнемия должны быть скорректированы до введения дазатиниба.

Побочные реакции со стороны сердца

У пациентов, принимавших дазатиниб, были зарегистрированы нежелательные реакции со стороны сердца, такие как застойная сердечная недостаточность/сердечная дисфункция, перикардальный выпот, аритмии, учащенное сердцебиение, удлинение интервала QT и инфаркт миокарда (в том числе с летальным исходом). Побочные реакции со стороны сердца чаще встречались у пациентов с факторами риска или заболеваниями сердца в анамнезе. Пациентов с факторами риска (например, артериальной гипертензией, гиперлипидемией, диабетом) или сердечными заболеваниями в анамнезе (например, предшествующее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), подтвержденное заболевание коронарной артерии) следует тщательно наблюдать на предмет клинических признаков или симптомов, характерных для сердечной дисфункции, таких как боль в груди, одышка и потоотделение. При появлении этих клинических признаков или симптомов, врачам рекомендуется прервать прием дазатиниба и рассмотреть необходимость альтернативного лечения ХМЛ. После разрешения симптомов следует провести функциональную оценку до возобновления лечения дазатинибом. Дазатиниб можно возобновить в исходной дозе при легких/умеренных побочных реакциях (\leq степени 2) и можно возобновить в сниженной дозе при тяжелых побочных реакциях (\geq степени 3). Пациенты, продолжающие лечение, должны находиться под периодическим наблюдением.

В клинические исследования не включались пациенты с неконтролируемыми или выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL были связаны с тромботической микроангиопатией (ТМА), включая отдельные сообщения о случаях применения дазатиниба. Если лабораторные или клинические данные, связанные с ТМА, возникают у пациента, получающего ЗАТИНИБ, лечение препаратом ЗАТИНИБ следует прекратить и провести тщательное обследование на ТМА, включая определение активности ADAMTS13 и определение антител к ADAMTS13. Если антитела к ADAMTS13 повышены в сочетании с низкой активностью ADAMTS13, лечение препаратом ЗАТИНИБ не следует возобновлять.

Реактивация гепатита В

Реактивация гепатита В у пациентов, которые являются хроническими носителями этого вируса, произошла после того, как эти пациенты начали получать ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL. Некоторые случаи приводили к острой печеночной недостаточности или молниеносному гепатиту, приводящему к трансплантации печени или летальному исходу. Пациенты должны быть обследованы на наличие HBV-инфекции перед началом лечения препаратом ЗАТИНИБ. Перед началом лечения следует проконсультироваться со специалистами по заболеваниям печени и лечению гепатита В у пациентов с сероположительным гепатитом В (включая пациентов с активным заболеванием) и у пациентов, у которых

во время лечения был положительный результат теста на HBV-инфекцию. Носители вируса гепатита В, которым требуется лечение препаратом ЗАТИНИБ, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет признаков и симптомов активной инфекции вируса гепатита В на протяжении всей терапии и в течение нескольких месяцев после прекращения терапии.

Влияние на рост и развитие у детей

В педиатрических исследованиях дазатиниб у детей с резистентностью/непереносимостью к иматинибу Rh+ ХМЛ-ХФ и у детей с Rh+ ХМЛ-ХФ, ранее не получавших лечения, после не менее 2 лет терапии побочные эффекты, ассоциированные с лечением и связанные с ростом и развитием костей, были зарегистрированы у 6 (4,6%) пациентов, один из которых был тяжелым по интенсивности (задержка роста 3 степени). Эти 6 случаев включали замедление сращения эпифизов, остеопению, задержку роста и гинекомастию. Эти результаты трудно интерпретировать в контексте хронических заболеваний, таких как ХМЛ, и требуют длительного наблюдения.

В педиатрических исследованиях дазатиниба в комбинации с химиотерапией у детей с впервые диагностированным Rh+ ОЛЛ после максимум 2 лет терапии побочные эффекты, ассоциированные с лечением и связанные с ростом и развитием костей, были зарегистрированы у 1 (0,6%) пациента. В этом случае была остеопения 1 степени.

В ходе клинических исследований у детей, получавших лечение Дазатинибом, наблюдалась задержка роста. Рекомендуется мониторинг роста и развития костей у детей.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат ЗАТИНИБ содержит лактозу, в связи с этим противопоказан лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП) – лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Активные вещества, которые могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови.

Исследования *in vitro* показали, что дазатиниб является субстратом CYP3A4. Одновременное применение дазатиниба и лекарственных средств или веществ, которые эффективно ингибируют CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, ритонавир, телитромицин, грейпфрутовый сок), может увеличить воздействие дазатиниба. Поэтому пациентам, получающим дазатиниб, системное введение мощного ингибитора CYP3A4 не рекомендуется.

В клинически значимых концентрациях связывание дазатиниба с белками плазмы крови составляет приблизительно 96% на основе экспериментов *in vitro*. Никаких исследований для оценки не проводилось.

Активные вещества, которые могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме крови

При применении дазатиниба после 8 ежедневных вечерних введений 600 мг рифампицина, мощного индуктора CYP3A4, AUC дазатиниба снижалась на 82%. Другие лекарственные средства, которые индуцируют активность CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный, также известный как Зверобой), также могут усиливать метаболизм и снижать концентрацию дазатиниба в плазме крови. Поэтому одновременное применение мощных индукторов CYP3A4 с дазатинибом не рекомендуется. У пациентов, которым показан рифампицин или другие индукторы CYP3A4, следует использовать альтернативные лекарственные средства с меньшим потенциалом индукции фермента. Допускается одновременное применение дексаметазона, слабого индуктора CYP3A4, с дазатинибом; прогнозируется, что AUC дазатиниба снизится примерно на 25% при одновременном применении дексаметазона, что вряд ли будет клинически значимым.

Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы.

Длительное подавление секреции соляной кислоты антагонистами H₂ или ингибиторами протонной помпы (например, фамотидином и омепразолом), вероятно, приведет к снижению экспозиции дазатиниба. В исследовании с однократной дозой у здоровых людей введение фамотидина за 10 часов до однократной дозы дазатиниба снижало экспозицию дазатиниба на 61%.

Антациды

Неклинические данные показывают, что растворимость дазатиниба зависит от pH. У здоровых людей одновременное применение антацидов гидроксида алюминия/гидроксида магния с Дазатинибом снижало AUC однократной дозы Дазатиниба на 55% и C_{max} на 58%. Однако, когда антациды вводили за 2 часа до однократного приема Дазатиниба, никаких существенных изменений концентрации или экспозиции дазатиниба не наблюдалось. Таким образом, антациды можно вводить за 2 часа до или через 2 часа после приема дазатиниба.

Активные вещества, концентрация которых в плазме крови может изменяться под действием дазатиниба

Одновременное применение дазатиниба и субстрата CYP3A4 может увеличить воздействие субстрата CYP3A4. В исследовании у здоровых людей однократная доза дазатиниба в дозе 100 мг увеличивала AUC и C_{max} симвастатина, известного субстрата CYP3A4, на 20 и 37% соответственно. Нельзя исключать, что эффект усиливается после многократных доз дазатиниба. Следовательно, субстраты CYP3A4, как известно, имеют узкий терапевтический диапазон (например, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или алкалоиды

спорыньи [эрготамин, дигидроэрготамин]) следует назначать с осторожностью пациентам, получающим дазатиниб.

Данные *in vitro* указывают на потенциальный риск взаимодействия с субстратами CYP2C8, такими как глитазоны.

Специальные предупреждения

Педиатрическая популяция

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Женщины детородного возраста/контрацепция у мужчин и женщин.

Пациентам (как мужчинам, так и женщинам) во время лечения и как минимум в течение 3 мес. после него необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Основываясь на исследованиях, предполагается, что дазатиниб вызывает врожденные пороки развития, включая дефекты нервной трубки, и вредные фармакологические эффекты на плод при применении во время беременности. Препарат ЗАТИНИБ не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения дазатинибом. Если препарат ЗАТИНИБ используется во время беременности, пациентка должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода.

Грудное вскармливание

Существует недостаточно информации об экскреции дазатиниба с грудным молоком человека или животных. Физико-химические и фармакодинамические/токсикологические данные по дазатинибу указывают на его экскрецию в грудное молоко и нельзя исключать риск для грудного ребенка. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения препаратом ЗАТИНИБ.

Фертильность

Необходимо информировать пациентов мужского пола соответствующего возраста о возможном влиянии ЗАТИНИБ на фертильность, и эта консультация может включать рассмотрение вопроса о консервировании спермы.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Этот лекарственный препарат содержит моногидрат лактозы. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, общей недостаточностью лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать этот лекарственный препарат.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством и работу с механизмами

Дазатиниб оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами. Пациенты должны быть проинформированы, что могут испытывать неблагоприятные реакции во время лечения с дазатинибом, такие как головокружение или ухудшение

зрения. Поэтому, рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Взрослые:

- рекомендуемая начальная доза в хронической фазе хронического миелолейкоза - 100 мг 1 раз в день
- рекомендуемая начальная доза в фазе акселерации, в фазе лимфоидного или миелоидного бластного криза, или Ph-позитивном остром лимфобластном лейкозе - 140 мг 1 раз в день

Дети:

(Ph+ХМЛ-ХФ и Ph+ОЛЛ):

Дозировка для детей и подростков основано на массе тела (см. Таблицу 1). Дазатиниб вводят перорально один раз в день в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Дозу следует пересчитывать каждые 3 месяца в зависимости от изменения массы тела или чаще, при необходимости. Таблетки не рекомендуются пациентам с массой тела менее 10 кг; для этих пациентов следует использовать порошок для пероральной суспензии. Увеличение или уменьшение дозы рекомендуется в зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости. Опыт лечения детей в возрасте до 1 года препаратом дазатиниб отсутствует

Рекомендуемая начальная суточная доза таблеток ЗАТИНИБ для детей показана в таблице 1.

Таблица 1: Дозировка таблеток ЗАТИНИБ для детей с Ph+ХМЛ-ХФ или Ph+ОЛЛ

Вес (кг)*	Суточная доза (мг)
10–20 кг	40 мг
20–30 кг	60 мг
30–45 кг	70 мг
45 кг и более	100 мг

* Таблетки не рекомендуются пациентам с массой тела менее 10 кг; для этих пациентов следует использовать порошок для пероральной суспензии.

Продолжительность лечения

В клинических исследованиях лечение препаратом ЗАТИНИБ у взрослых с Ph+ ХМЛ-ХФ в фазе акселерации, миелоидного или лимфоидного

бластного криза (продвинутая фаза) ХМЛ или Ph+ ОЛЛ и у педиатрических пациентов с Ph+ ХМЛ-ХФ продолжалось до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не переставал его переносить. Влияние прекращения лечения на долгосрочный исход заболевания после достижения цитогенетического или молекулярного ответа [включая полный цитогенетический ответ (CCyR), большой молекулярный ответ (MMR) и MR4.5] не исследовалось.

В клинических исследованиях лечение с помощью дазатиниба у педиатрических пациентов с Ph+ ОЛЛ проводилось непрерывно, добавляясь к последовательным блокам химиотерапии позвоночника, с продолжительностью не более двух лет. У пациентов, которые получают последующую трансплантацию стволовых клеток, дазатиниб можно вводить дополнительно в течение года после трансплантации.

Увеличение или уменьшение дозы рекомендуется в зависимости от реакции пациента и переносимости.

Увеличение дозы

В клинических исследованиях у взрослых пациентов с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ было разрешено увеличение дозы до 140 мг один раз в день (хроническая фаза ХМЛ) или 180 мг один раз в день (прогрессирующая фаза ХМЛ или Ph+ ОЛЛ) у пациентов, которые не достигли гематологического или цитогенетического ответа при рекомендуемой начальной дозе.

Следующие увеличения дозы, показанные в таблице 2, рекомендуются для пациентов детского возраста с Ph+ ХМЛ-ХФ, у которых не достигается гематологический, цитогенетический и молекулярный ответ в рекомендуемые моменты времени, в соответствии с действующими рекомендациями по лечению, и которые хорошо переносят лечение.

Таблица 2: Увеличение дозы у педиатрических пациентов с Ph+ ХМЛ-ХФ

	Доза (максимальная суточная доза)	
	Начальная доза	Увеличение
Таблетки	40 мг	50 мг
	60 мг	70 мг
	70 мг	90 мг
	100 мг	120 мг

Увеличение дозы не рекомендуется для пациентов детского возраста с Ph+ ОЛЛ, так как у этих пациентов Дазатиниб вводят в сочетании с химиотерапией.

Коррекция дозы вследствие побочных эффектов

Миелосупрессия

В клинических исследованиях миелосупрессию лечили путем снижения дозы, прерывания терапии или полного прекращения исследуемой

терапии. При необходимости применяли переливание тромбоцитов и эритроцитов. Гемопоэтический фактор роста применялся у пациентов с резистентной миелосупрессией.

Рекомендации по изменению дозы у взрослых обобщены в таблице 3, а у детей с Ph+ ХМЛ-ХФ - в таблице 4. Рекомендации для педиатрических пациентов с Ph+ ОЛЛ, получающих лечение в сочетании с химиотерапией, приведены в отдельном параграфе после таблиц.

Таблица 3: Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении у взрослых

<p>Взрослые с хронической фазой хронического миелолейкоза (начальная доза — 100 мг 1 раз в день)</p>	<p>При АЧН $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или числе тромбоцитов $<50 \cdot 10^9/\text{л}$</p>	<p>1 Сделать перерыв в лечении препаратом до достижения АЧН $\geq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$. 2 Возобновить терапию в прежней дозе. 3 При количестве тромбоцитов $<25 \cdot 10^9/\text{л}$ или АЧН $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, 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). При возникновении третьего эпизода дозу дазатиниба снижают до 50 мг 1 раз в день (для пациентов с вновь выявленным хроническим миелолейкозом) или прекращают лечение (для пациентов с устойчивостью или непереносимостью предшествующей терапии, включая иматиниб).</p>
<p>Хронический миелолейкоз (в фазе акселерации или бластного криза) и острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (начальная доза — 140 мг 1 раз в</p>	<p>При АЧН $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или числе тромбоцитов $<10 \cdot 10^9/\text{л}$</p>	<p>1 Установить, обусловлена ли цитопения лейкозом (аспирация или биопсия костного мозга). 2 Если цитопения не связана с лейкозом, лечение следует прервать до достижения АЧН $\geq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и числа тромбоцитов $\geq 20 \cdot 10^9/\text{л}$ и возобновить терапию в прежней дозе. 3 В случае рецидива цитопении следует повторно верифицировать природу цитопении и возобновить</p>

день)		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.
-------	--	--

АЧН - абсолютное число нейтрофилов

Таблица 4: Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении у педиатрических пациентов с Rh+ ХМЛ-ХФ

1. Если цитопения сохраняется более 3 недель, проверьте, связана ли цитопения с лейкозией (аспирация костного мозга или биопсия).	Дозы (максимальная доза в день)			
	Первоначальная доза	Первичное снижение дозы	Повторное снижение дозы	
2. Если цитопения не связана с лейкозией, прекратите лечение до тех пор, пока АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоциты $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ и возобновите в исходной начальной дозе или в уменьшенной дозе.	Таблетки	40 мг	20 мг	*
		60 мг	40 мг	20 мг
		70 мг	60 мг	50 мг
		100 мг	80 мг	70 мг
3. Если цитопения повторяется, повторите аспирацию /биопсию костного мозга и возобновите лечение в уменьшенной дозе.				

АЧН - абсолютное число нейтрофилов

*минимальная доза отсутствует

У детей с Ph⁺ ХМЛ-ХФ, если нейтропения ≥ 3 степени или тромбоцитопения рецидивируют во время полного гематологического ответа (ПГО), прием ЗАТИНИБ 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.

Для педиатрических пациентов с Ph⁺ ОЛЛ изменение дозы не рекомендуется в случаях гематологической токсичности 1–4 степени. Если нейтропения и/или тромбоцитопения приводят к задержке следующего блока лечения более чем на 14 дней, прием ЗАТИНИБ следует прервать и возобновить в той же дозе после начала следующего блока лечения. Если нейтропения и/или тромбоцитопения сохраняются, а следующий блок лечения откладывается еще на 7 дней, следует провести исследование костного мозга для оценки процентного и клеточного содержания бластов. Если клеточное содержание костного мозга составляет $<10\%$, лечение препаратом ЗАТИНИБ следует прервать до тех пор, пока АЧН не превысит 500/мкл ($0,5 \times 10^9/\text{л}$), после чего лечение можно возобновить в полной дозе. Если клеточное содержание костного мозга $>10\%$, можно рассмотреть возможность возобновления лечения препаратом ЗАТИНИБ.

Негематологические побочные реакции

Если при применении дазатиниба развивается негематологическая побочная реакция средней степени тяжести, лечение следует прервать до тех пор, пока побочная реакция не пройдет или не вернется к исходному уровню. Лечение можно возобновить в прежней дозе, если это происходит впервые, и дозу следует уменьшить, если это повторяющаяся побочная реакция. Если при применении дазатиниба развивается тяжелая негематологическая побочная реакция 3 или 4 степени, лечение следует прекратить до тех пор, пока побочная реакция не пройдет. После этого лечение может быть возобновлено, при необходимости в уменьшенной дозе, в зависимости от начальной тяжести нежелательной реакции. Для пациентов с хронической фазой ХМЛ, которые получали 100 мг один раз в день, рекомендуется снижение дозы до 80 мг один раз в день, с дальнейшим снижением дозы с 80 мг один раз в день до 50 мг один раз в день, если это необходимо. Для пациентов с прогрессирующей фазой ХМЛ или Ph⁺ ОЛЛ, которые получали 140 мг один раз в день, рекомендуется снижение дозы до 100 мг один раз в день с дальнейшим снижением со 100 мг один раз в день до 50 мг один раз в день, если это необходимо. У детей с ХМЛ-ХФ с негематологическими побочными реакциями следует соблюдать рекомендации по снижению дозы при гематологических побочных реакциях, которые описаны выше. У детей с Ph⁺ ОЛЛ с негематологическими побочными реакциями, при необходимости, следует соблюдать один уровень снижения дозы в соответствии с рекомендациями по снижению дозы для гематологических побочных реакций, которые описаны выше.

Плевральный выпот

Если диагностирован плевральный выпот, прием дазатиниба следует прервать до тех пор, пока пациент не будет обследован, не пройдут все симптомы или он вернулся к исходному состоянию. Если состояние пациента не улучшается в течение примерно одной недели, следует рассмотреть возможность назначения курса диуретиков или кортикостероидов, или того и другого одновременно. После улучшения состояния следует рассмотреть возможность возобновления дазатиниба в той же дозе. В случае развития повторного эпизода и после его разрешения следует продолжить дазатиниб в сниженной дозе на один уровень. После разрешения тяжелого эпизода (3 или 4 степени) лечение может быть возобновлено при необходимости в уменьшенной дозе в зависимости от исходной тяжести нежелательной реакции.

Снижение дозы при одновременном применении сильных ингибиторов СYP3A4

Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов СYP3A4 и грейпфрутового сока с ЗАТИНИБ. Если возможно, следует выбрать альтернативное сопутствующее лекарство с нулевым или минимальным потенциалом ингибирования ферментов. Если ЗАТИНИБ необходимо вводить с сильным ингибитором СYP3A4, рассмотрите возможность снижения дозы до:

- 40 мг в день для пациентов, принимающих таблетки Дазатиниб по 140 мг в день.
- 20 мг в день для пациентов, принимающих таблетки Дазатиниб по 100 мг в день.
- 20 мг в день для пациентов, принимающих таблетки Дазатиниб по 70 мг в день.

Предполагается, что эти сниженные дозы Дазатиниба приведут площадь под кривой (AUC) к диапазону, наблюдаемому без ингибиторов СYP3A4; однако клинические данные о такой коррекции дозы у пациентов, получающих сильные ингибиторы СYP3A4, отсутствуют. Если ЗАТИНИБ не переносится после снижения дозы, либо прекратите прием сильного ингибитора СYP3A4, либо прервите прием препарата ЗАТИНИБ до тех пор, пока прием ингибитора не будет прекращен. Подождите, пока препарат выведется из организма, примерно 1 неделю после прекращения приема ингибитора, прежде чем повторно увеличивать дозу Дазатиниба.

Особые группы населения

Применение у пациентов пожилого возраста

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

Применение при нарушении функции печени

Пациенты с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью могут получать рекомендуемую начальную дозу. Однако ЗАТИНИБ следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью.

Применение при нарушении функции почек

Клинических исследований препарата Дазатиниб у пациентов со сниженной функцией почек не проводилось (исследование у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ в хронической фазе исключало пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови более, чем в 3 раза выше верхней границы нормального диапазона, а исследования у пациентов с ХМЛ в хронической фазе с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии иматинибом, исключали пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови более, чем в 1,5 раза превышающего верхнюю границу нормального диапазона). Поскольку почечный клиренс дазатиниба и его метаболитов составляет <4%, у пациентов с почечной недостаточностью не ожидается снижения общего клиренса в организме.

Метод и пути введения

ЗАТИНИБ необходимо применять перорально.

Таблетки нельзя измельчать, делить или разжевывать, чтобы сохранить дозировку и свести к минимуму риск воздействия на кожу их следует проглатывать целиком. Таблетки не следует диспергировать, так как воздействие у пациентов, получающих диспергированную таблетку, ниже, чем у тех, кто проглатывает целую таблетку.

ЗАТИНИБ можно принимать независимо от приема пищи, и его следует принимать последовательно либо утром, либо вечером. ЗАТИНИБ не следует принимать с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

Меры, которые необходимо предпринять в случае передозировки

Симптомы: Опыт применения дазатиниба при передозировке в клинических исследованиях ограничен единичными случаями. Самая высокая передозировка в 280 мг в день в течение одной недели была зарегистрирована у двух пациентов, и у обоих наблюдалось значительное снижение количества тромбоцитов.

Лечение: Поскольку дазатиниб связан с миелосупрессией 3 или 4 степени, пациенты, которые принимают больше рекомендуемой дозы, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет миелосупрессии и получать соответствующее поддерживающее лечение.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто

- инфекции (в том числе бактериальные, вирусные, грибковые и др.)
- миелосупрессия (в том числе анемия, нейтропения, тромбоцитопения)
- головная боль

- кровоизлияние*^d
- плеврит*, диспноэ
- диарея, рвота, тошнота, боли в животе
- кожная сыпь^e
- костно-мышечные боли^g
- периферические отекиⁱ, усталость, гипертермия, отек лица^j

Часто

- пневмония (в том числе бактериальные, вирусные и грибковые), ОРЗ/воспаления, инфекции вируса герпеса (включая ЦМВ), энтероколит инфекции, сепсис (в том числе редкие случаи с летальным исходом)
- фебрильная нейтропения
- изменение аппетита^a, гиперурикемия
- депрессия, бессонница
- нейропатии (включая периферическую нейропатию), головокружение, дисгевзия, сонливость
- нарушение зрения (включая зрительное расстройство, затуманенное зрение и снижение остроты зрения), сухость глаз
- звон в ушах
- застойная сердечная недостаточность/сердечная дисфункция*^c, перикардит*, аритмия (включая тахикардию), учащенное сердцебиение
- артериальная гипертензия, гиперемия
- отек легких*, легочная гипертензия*, инфильтрация легких, пневмонит, кашель
- желудочно-кишечные кровотечения*, колит (включая нейтропенический колит), гастрит, воспаление слизистой оболочки (включая мукозит/стоматит), диспепсия, вздутие живота, запоры, поражение мягких тканей полости рта
- алоpecia, дерматит (включая экзему), зуд, угри, сухость кожи, крапивница, гипергидроз
- артралгия, миалгия, мышечная слабость, ригидность опорно-двигательного аппарата, мышечные спазмы
- астения, боль, боль в груди, генерализованные отеки*^k, озноб
- увеличение веса, уменьшение веса
- контузия

Нечасто

- лимфаденопатия, лимфопения
- гиперчувствительность (включая эритему)
- гипотиреоз
- синдром лизиса опухоли, обезвоживание, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия
- тревога, состояние спутанности, лабильность, уменьшение либидо
- кровотечения в ЦНС *^b, обмороки, тремор, амнезия, нарушение равновесия
- снижение остроты зрения, конъюнктивит, светобоязнь, слезотечение
- потеря слуха, головокружение

- миокарда (в том числе со смертельным исходом)*, удлинение интервала QT*, перикардит, желудочковая аритмия (в т.ч. желудочковая тахикардия), стенокардия, кардиомегалия, изменение зубца Т на электрокардиограмме, повышение тропонина
- гипотензия, тромбофлебит, тромботическая микроангиопатия
- легочная артериальная гипертензия, бронхоспазм, астма, хилоторакс
- панкреатит (в том числе острый панкреатит), язва верхних отделов желудочно-кишечного тракта, эзофагит, асцит*, трещины заднего прохода, дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- гепатит, холецистит, холестаза
- нейтрофильный дерматоз, фотосенсибилизация, пигментация, панникулит, кожные язвы, буллезные состояния, заболевания ногтей, ладонно-подошвенный синдром, заболевания волос
- рабдомиолиз, остеонекроз, воспаление мышц, тендинит, артрит
- недомогание, другие поверхностные отеки¹

Редко

- аплазия
- анафилактический шок
- тиреотоксикоз, тиреоидит
- сахарный диабет
- нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги, неврит зрительного нерва, паралич VII нерва, деменция, атаксия
- легочное сердце, миокардит, острый коронарный синдром, остановка сердца, удлинение интервала PR, заболевания коронарной артерии, плевроперикардит
- тромбоз глубоких вен, эмболия, ливедо васкулит
- эмболия, острый респираторный дистресс-синдром
- гастроэнтеропатии с потерей белка, кишечная непроходимость, анальный свищ
- задержка срастания эпифизов^h, задержка роста^h
- нарушение функции почек (включая почечную недостаточность), частое мочеиспускание, протеинурия
- гинекомастия, нарушение менструального цикла
- нарушение походки
- увеличение содержания в крови креатинфосфокиназы, гамма-глутамилтрансферазы

Очень редко

- лейкоцитокластический васкулит, фиброз кожи
- аборт

Неизвестно

- реактивация гепатита В
- фибрилляция предсердий/трепетание предсердий
- тромботическая микроангиопатия
- интерстициальное заболевание легких
- желудочно-кишечные кровотечения* со смертельным исходом

- синдром Стивенса-Джонсона^f

- нефротический синдром

^a Включает снижение аппетита, чувство быстрого насыщения, повышенный аппетит.

^b Включает кровоизлияние центральной нервной системы, церебральную гематому, кровоизлияние в мозг, экстрадуральную гематому, внутричерепное кровоизлияние, геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, субдуральную гематому и субдуральное кровоизлияние.

^c Включает повышение содержание натрийуретического пептида, желудочковую дисфункцию, дисфункцию левого желудочка, дисфункцию правого желудочка, сердечную недостаточность (острую и хроническую), кардиомиопатию, застойную кардиомиопатию, диастолическую дисфункцию, уменьшение фракции выброса и желудочковую недостаточность (левожелудочковая и правожелудочковая), желудочковую гипокинезию.

^d Не включает желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения ЦНС; данные побочные реакции указаны в разделах расстройства органов желудочно – кишечного тракта и нервной системы.

^e Включает токсидермию, эритему, эритродермию, эксфолиативную сыпь, генерализованную эритему, генитальную сыпь, потницу, пустулезную сыпь, эритематозную сыпь, фолликулярную сыпь, макулярную сыпь, пятнисто-папулезную сыпь, зуд, везикулярную сыпь, шелушение кожи, раздражение кожи, крапивницу и васкулит.

^f Были зарегистрированы случаи синдрома Стивенса-Джонсона, где причинно-следственная связь с приемом препарата не была установлена.

^g Частота, сообщаемая как обычная в педиатрических исследованиях.

^h Гравитационный отек, локализованные отеки, периферические отеки.

ⁱ отеки конъюнктивы, отеки глаз, отеки век, отеки лица, отеки губ, отеки макулы, орбитальные отеки, периорбитальные отеки, отеки лица, отеки губ.

^j задержка жидкости, генерализованные отеки, сердечные отеки, постпроцедурные отеки, отеки внутренних органов.

^k генитальные отеки.

* Для получения дополнительной информации, смотрите раздел «Описание отдельных побочных реакций».

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

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

рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

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

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – дазатиниб безводный 20.00 мг, 50.00 мг, 70.00 мг, 100.00 мг, 140.00 мг.

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая РН 101, натрия кроскармеллоза (АС-DI-SOL), гидроксипропилцеллюлоза L, магния стеарат,

пленочная оболочка Opadry White Y-1-7000: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль 400 (макрогол 400).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или кремового цвета (для дозировки 70 мг)

Форма выпуска и упаковка

10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из форматуры алюминиевой и фольги алюминиевой печатной.

По 6 контурных ячейковых упаковок (для 20 мг, 50 мг и 70 мг) и по 3 контурные упаковки (для 100 мг и 140 мг) вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

Срок хранения

Для дозировок 20 мг, 100 мг, 140 мг

2 года

Для дозировок 50 мг, 70 мг

3 года

Условия хранения

Хранить в сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству от потребителей на территории Республики Казахстан

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz