

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДАЗАТИНИБ**Регистрационный номер:****Торговое наименование препарата:** Дазатиниб**Международное непатентованное наименование:** дазатиниб**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав на 1 таблетку:**

Наименование ингредиента	Количество, мг					
	20 мг	50 мг	70 мг	80 мг	100 мг	140 мг
<i>Действующее вещество:</i>						
Дазатиниб	20,0	50,0	70,0	80,0	100,0	140,0
<i>Вспомогательные вещества:</i>						
Лактозы моногидрат	27,0	67,5	94,5	108,0	135,0	189,0
Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)	27,0	67,5	94,5	108,0	135,0	189,0
Гипролоза	2,4	6,0	8,4	9,6	12,0	16,8
Кроскармеллоза натрия	3,2	8,0	11,2	12,8	16,0	22,4
Магния стеарат	0,4	1,0	1,4	1,6	2,0	2,8
<i>Пленочная оболочка:</i>						
Опадрай II желтый 85F220037 (поливиниловый спирт – 40,00 %; макрогол – 20,20 %; тальк – 14,80 %; титана диоксид – 11,98 %; краситель хинолиновый желтый (E104), алюминиевый лак – 11,69 %; краситель солнечный закат желтый (E110), алюминиевый лак – 0,73 %; краситель железа оксид желтый – 0,58 %; краситель индигокармин (E132), алюминиевый лак – 0,02 %)		8,0	11,0		16,0	
Опадрай II оранжевый 85F230087	4,0	-	-	13,0	-	23,0

Наименование ингредиента	Количество, мг					
	20 мг	50 мг	70 мг	80 мг	100 мг	140 мг
(поливиниловый спирт – 40,00 %, макрогол – 20,20 %, тальк – 14,80 %, краситель солнечный закат желтый (E110), алюминиевый лак – 13,91 %, титана диоксид – 10,14 %, краситель железа оксид желтый – 0,91 %, краситель индигокармин (E132), алюминиевый лак – 0,04 %)						

Описание

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

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

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

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

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

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

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE06.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

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

Механизм действия

В условиях *in vitro* дазатиниб проявляет активность на клеточных моделях лейкоза как в отношении чувствительных, так и резистентных к иматинибу клеток. Дазатиниб

преодолевают резистентность к иматинибу, связанную с гиперэкспрессией BCR-ABL, мутациями домена BCR-ABL киназы, активацией альтернативных механизмов, индуцирующих киназы семейства SRC (LYN, HCK), а также с гиперэкспрессией гена множественной лекарственной резистентности. При исследовании мутаций домена BCR-ABL у пациентов с впервые выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе, прекративших прием дазатиниба, были выявлены мутации T315I, F317I/L и V299L. На основании экспериментов *in vitro* дазатиниб, по-видимому, не проявляет активности в отношении мутации T315I.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсорбция быстрая. После приема внутрь дазатиниба его максимальная концентрация (C_{max}) наблюдается через 0,5-3 часа у взрослых и через 0,5-6 часов у детей всех возрастных групп. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация в плазме крови – время» (AUC) и выведение являются дозозависимыми в диапазоне доз от 25 до 120 мг 2 раза в сутки. При приеме дазатиниба в однократной дозе 100 мг у взрослых через 30 минут после приема пищи с высоким содержанием жира отмечается увеличение среднего значения AUC на 14 %, после приема пищи с низким содержанием жира – на 21 %. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание. При применении натоцак 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 его значительном распределении во внесосудистом пространстве. Связывание дазатиниба в концентрациях, используемых в клинической практике, с белками плазмы крови составляет 96 %.

Метаболизм

Изофермент CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм дазатиниба. После приема внутрь [^{14}C]-дазатиниба в дозе 100 мг здоровыми

добровольцами 29 % радиоактивности в плазме крови приходится на долю неизмененного дазатиниба. Судя по концентрации в плазме крови и активности *in vitro* можно предположить, что метаболиты не играют большой роли в фармакологическом действии дазатиниба.

Выведение

Средний общий терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) дазатиниба у взрослых пациентов составляет 5-6 часов, у детей – 2-5 часов. Дазатиниб выводится главным образом кишечником преимущественно в виде метаболитов. После однократного приема внутрь [^{14}C]-дазатиниба 4 % и 85 % радиоактивного компонента выводятся почками и желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) соответственно в течение 10 суток. Неизмененный дазатиниб составляет 0,1 % и 19 % от дозы, выводимой почками и кишечником, соответственно, остальная часть дозы представлена метаболитами.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетика дазатиниба не изменяется.

Дети

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 хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе и пациентов с острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой (ОЛЛ Ph⁺). Существенных различий в фармакокинетике между детьми и подростками не наблюдалось.

Показания к применению

Лечение онкологических заболеваний 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.

Лечение онкологических заболеваний у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет:

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дазатинибу или другим компонентам препарата;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 3 лет по показаниям ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе, впервые выявленный ОЛЛ Ph⁺; детский возраст до 18 лет по другим показаниям.

С осторожностью

Препарат Дазатиниб следует с осторожностью применять у пациентов со следующими заболеваниями: печеночная недостаточность, удлинение интервала QT на ЭКГ или риск его удлинения (также при одновременном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал QT), наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы или нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу), а также при одновременном приеме антикоагулянтов и лекарственных средств, влияющих на функцию тромбоцитов, субстратов изофермента CYP3A4, ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Грудное вскармливание

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

Способ применения и дозы

Таблетки препарата Дазатиниб следует принимать внутрь целиком, независимо от приема пищи. Нельзя запивать таблетки препарата Дазатиниб соком грейпфрута или одновременно употреблять грейпфрут.

Рекомендуемые начальные дозы препарата Дазатиниб у взрослых:

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

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 массы тела ребенка, один раз в сутки (утром или вечером). Перерасчет дозы должен проводиться каждые 3 месяца, при необходимости – чаще.

- 40 мг при массе тела от 10 кг до менее чем 20 кг;
- 60 мг при массе тела от 20 кг до менее чем 30 кг;
- 70 мг при массе тела от 30 кг до менее чем 45 кг;
- 100 мг при массе тела минимум от 45 кг.

Препарат Дазатиниб не рекомендован детям с массой тела менее 10 кг.

Длительность лечения:

В клинических исследованиях лечение взрослых пациентов с ХМЛ Ph⁺, ХМЛ в фазе акселерации, миелобластного либо лимфобластного криза (поздняя фаза заболевания) или с ОЛЛ Ph⁺ и пациентов детского возраста с ХМЛ Ph⁺ дазатинибом 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 клинических исследованиях у пациентов детского возраста с ОЛЛ Ph⁺ дазатиниб назначали в постоянном режиме в добавлении 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 препарата Дазатиниб у взрослых:

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

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

Повышение дозы препарата Дазатиниб 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 до:

- 50 мг при массе тела от 10 кг до менее чем 20 кг;
- 70 мг при массе тела от 20 кг до менее чем 30 кг;
- 90 мг при массе тела от 30 кг до менее чем 45 кг;
- 120 мг при массе тела минимум от 45 кг.

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

Коррекция дозы вследствие развития нежелательных явлений

Миелосупрессия у взрослых/детей

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

Нейтропения и тромбоцитопения у взрослых

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

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

1. Сделать перерыв в лечении препаратом 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 $< 25 \times 10^9/\text{л}$ или абсолютном числе нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, наблюдающихся более 7 дней, необходимо сделать перерыв в лечении и после достижения исходных показателей терапию препаратом Дазатиниб возобновить в сниженной дозе 80 мг 1 раз в сутки (второй эпизод). Для пациентов с вновь выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе при наступлении третьего эпизода тромбоцитопении или нейтропии снижают дозу до 50 мг 1 раз в сутки. При

наступлении третьего эпизода тромбоцитопении или нейтропении у пациентов с другими фазами миелолейкоза и наличии устойчивости к предшествующей терапии другими лекарственными средствами (включая иматиниб) или ее непереносимости прекращают лечение препаратом Дазатиниб.

ХМЛ (в фазе акселерации или бластного криза) и ОЛЛ Ph⁺ (начальная доза 140 мг 1 раз в сутки)

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

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

При развитии тяжелых негематологических нежелательных явлений 2 степени тяжести и выше лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики нежелательного явления или до улучшения состояния пациента. Лечение можно возобновить в сниженной дозе.

Нейтропения и тромбоцитопения у детей при ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе

При возникновении у детей нейтропении или тромбоцитопении необходимо:

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 $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$. 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.

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
--------	-------	-------

В случае появления нейтропении 3 степени тяжести и выше (или ее повторного возникновения) лечение препаратом Дазатиниб должно быть приостановлено и может быть впоследствии возобновлено в сниженной дозе.

Временное уменьшение дозы при промежуточных степенях цитопении может использоваться для уменьшения симптомов или улучшения состояния.

Нейтропения и тромбоцитопения у детей с ОЛЛ Ph⁺

При возникновении гематологических нежелательных явлений 1-4 степеней тяжести у пациентов детского возраста с ОЛЛ Ph⁺ коррекция дозы не рекомендуется. В случае, если нейтропения и/или цитопения приводят к задержке следующего блока терапии более чем на 14 дней, лечение препаратом Дазатиниб следует прервать и возобновить со следующего блока терапии в той же дозе. Если нейтропения и/или тромбоцитопения сохраняются, а следующий блок лечения задерживается еще на 7 дней, необходимо провести оценку состояния костного мозга для оценки наполнения клетками и процентного содержания бластных клеток. Если содержание клеток менее 10 %, следует приостановить лечение препаратом Дазатиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не достигнет значения > 500/мкл, после чего терапию возобновляют в стандартной дозе. Если содержание клеток более 10 %, можно рассмотреть возможность продолжения лечения.

Негематологические нежелательные реакции

При развитии негематологических нежелательных реакций 2 степени тяжести лечение препаратом Дазатиниб 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 препарата Дазатиниб.

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

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

У пациентов детского возраста с ХМЛ Ph⁺ в хронической фазе с негематологическими нежелательными реакциями снижение дозы препарата Дазатиниб 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 (см. выше). В случае негематологических нежелательных реакций 3 степени тяжести и выше у детей с ОЛЛ Ph⁺, за исключением нарушений функции печени, лечение препаратом Дазатиниб должно быть приостановлено и может быть возобновлено в сниженной дозе после снижения степени тяжести нежелательных реакций до ≤ 1-й степени. Если концентрация прямого билирубина более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы (ВГН), терапию препаратом Дазатиниб отменяют до тех пор, пока этот показатель не вернется к исходному уровню или пока степень тяжести нежелательной реакции не снизится до ≤ 1-й степени. При повышении активности АСТ / АЛТ более ВГН в 15 раз также необходимо приостановление терапии препаратом Дазатиниб до возвращения к исходным значениям или снижения степени тяжести нежелательной реакции до < 1-й степени. При рецидиве подобных нарушений функции печени после возобновления терапии дозу препарата Дазатиниб следует снизить.

Плевральный выпот

В случае диагностики плеврального выпота лечение препаратом Дазатиниб 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, следует рассмотреть применение диуретиков или глюкокортикостероидов, или обеих групп препаратов одновременно. После разрешения первого эпизода следует рассмотреть вопрос о возобновлении терапии препаратом Дазатиниб в ранее применявшейся дозе. После разрешения последующих эпизодов препарат Дазатиниб следует применять в сниженных дозах. После разрешения тяжелого (3 или 4 степень тяжести) эпизода при необходимости лечение препаратом Дазатиниб можно возобновить в уменьшенной дозе в зависимости от первоначальной степени тяжести нежелательной реакции.

Коррекция дозы при одновременном применении ингибиторов изофермента СУР3А4

Следует избегать одновременного применения препарата Дазатиниб и сильных ингибиторов изофермента СУР3А4, а также грейпфрутового сока. По возможности следует выбирать альтернативную терапию с минимальным снижением активности изофермента СУР3А4. Если необходимо одновременное применение препарата Дазатиниб и ингибиторов изофермента СУР3А4, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы:

- 40 мг при суточной дозе 140 мг;

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

При применении дазатиниба в дозах 60 мг или 40 мг следует рассмотреть возможность приостановления лечения препаратом Дазатиниб до прекращения терапии ингибиторами изофермента СУР3А4. Возобновление терапии препаратом Дазатиниб возможно через неделю после прекращения применения ингибиторов изофермента СУР3А4.

Предполагается, что снижение дозы будет доводить AUC дазатиниба до значений, наблюдаемых без применения ингибиторов изофермента СУР3А4, однако клинические данные о подобной коррекции дозы отсутствуют. В случае непереносимости сниженной дозы препарата Дазатиниб следует прекратить применение ингибиторов изофермента СУР3А4 или приостановить применение препарата Дазатиниб до прекращения применения ингибиторов изофермента СУР3А4. Возобновление применения дазатиниба возможно через неделю после прекращения применения ингибиторов изофермента СУР3А4.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Пациенты пожилого и старшего возрастов

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

Побочное действие

Взрослые пациенты и пациенты детского возраста при монотерапии дазатинибом

У большинства взрослых пациентов нежелательные явления при применении дазатиниба были преходящими, лечение дазатинибом было прекращено из-за развития нежелательных явлений 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 явлений терапия дазатинибом была прекращена у 1,5 % пациентов.

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

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота возникновения нежелательных явлений оценивается следующим образом: возникающие очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$). Кроме того, при применении дазатиниба получена информация о явлениях, частота которых не установлена, и/или связь их с применением дазатиниба не доказана – «частота неизвестна».

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

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

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности (в том числе узловатая эритема); *редко* – анафилактический шок.

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

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

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

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; *часто* – нейропатия (включая периферическую нейропатию), головокружение, извращение вкуса; *нечасто* – кровоизлияния (такие как внутримозговая гематома, внутримозговое кровоизлияние, эпидуральная гематома, внутричерепное кровоизлияние, геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, субдуральная гематома, субдуральное кровоизлияние), тремор, обморок, амнезия, нарушение равновесия; *редко* – судороги, нарушение мозгового кровообращения (инсульт), транзиторная ишемическая атака,

воспаление зрительного нерва, паралич VII пары черепно-мозговых нервов (лицевого нерва), атаксия, деменция.

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

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

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

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – кровотечения (такие как носовые кровотечения, кровоточивость десен, гематомы, петехии, пурпура), кроме желудочно-кишечных кровотечений и кровоизлияний в центральной нервной системе; *часто* – «приливы», повышение артериального давления; *нечасто* – снижение артериального давления, тромбоз, тромбоз; *редко* – «легочное сердце», острый коронарный синдром, «мраморность кожи», тромбоз глубоких вен, эмболия; *частота неизвестна* – тромботическая микроангиопатия (ТМА).

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота, рвота, боль в животе; *часто* – воспаление слизистых оболочек (включая

мукозит/стоматит), желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, вздутие живота, запоры, гастрит, поражения мягких тканей полости рта (включая сухость во рту, хейлит, пузырьковые высыпания на губах, сухость губ, язвы на губах, эрозии слизистой оболочки полости рта), колит (включая нейтропенический колит); *нечасто* – дисфагия, асцит, анальные трещины, изъязвления верхних отделов желудочно-кишечного тракта, панкреатит, эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; *редко* – желудочно-кишечная энтеропатия с потерей белка, кишечная непроходимость, острый панкреатит, анальный свищ; *частота неизвестна* – желудочно-кишечное кровотечение с летальным исходом.

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

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – костно-мышечная боль; *часто* – артралгия, мышечная слабость, миалгия, костно-мышечная скованность, мышечные спазмы; *нечасто* – рабдомиолиз, миозит, тендинит, остеонекроз, артрит; *редко* – замедленная инволюция эпифиза, задержка роста (частота данных нежелательных явлений в исследованиях у детей отмечена как «часто»).

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

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния: редко – самопроизвольный аборт.

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – периферические отеки (включая локализованные отеки подкожной клетчатки различной локализации, гравитационные отеки), отек лица (включая отек языка, отек губ, отек области рта, отек конъюнктивы, отек в области глаза и век, отек орбитальной клетчатки, периорбитальные отеки, макулярные отеки, отечность лица), повышенная утомляемость, повышение температуры тела; *часто* – генерализованные отеки (включая задержку жидкости, отек желудочно-кишечного тракта, генерализованный отек, периферический отек, отек, обусловленный сердечной недостаточностью, паранефральный выпот, постпроцедурный отек, висцеральный отек), астения, боль, боль в груди, озноб, снижение или увеличение массы тела, спутанность сознания; *нечасто* – 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); *редко* – нарушение походки.

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна – тромбоцитопения, анемия и нейтропения 3 или 4 степени тяжести, особенно у пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph⁺, гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, повышение активности печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ)), повышение концентрации билирубина и/или креатинина в плазме 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.

Пациенты детского возраста с ОЛЛ Ph⁺ при применении дазатиниба в комбинации с химиотерапией

Нежелательные явления, описанные в двух клинических исследованиях у пациентов детского возраста, у которых дазатиниб применялся в сочетании с химиотерапией, соответствовали известному профилю безопасности дазатиниба у взрослых пациентов и ожидаемому эффекту от химиотерапии, за исключением меньшей частоты случаев плеврального выпота у пациентов детского возраста по сравнению со взрослыми пациентами.

В исследовании у пациентов детского возраста с ОЛЛ показатели лабораторных отклонений соответствовали известному профилю безопасности для лабораторных параметров у взрослых пациентов с ОЛЛ, получавших фоновый курс химиотерапии.

Передозировка

Случаи передозировки дазатиниба были зарегистрированы у двух пациентов, принимавших его в дозе 280 мг в сутки в течение 1 недели, что привело к значительному снижению числа тромбоцитов. В случае передозировки препарата Дазатиниб требуется тщательное наблюдение за пациентами с целью контроля степени тяжести миелосупрессии; при необходимости – симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови

Ингибиторы изофермента CYP3A4

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

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме крови

Индукторы изофермента CYP3A4

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

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

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

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы

Длительное подавление секреции кислоты желудочного сока блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы (например, фамотидином и омепразолом) может приводить к снижению концентрации дазатиниба в плазме крови. Совместное применение этих лекарственных средств и дазатиниба не рекомендуется. В качестве их альтернативы можно использовать антациды (за 2 часа до или через 2 часа после приема дазатиниба).

Влияние дазатиниба на другие лекарственные средства

Субстраты изофермента CYP3A4

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

Особые указания

Миелосупрессия

При лечении препаратом Дазатиниб 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 два месяца лечения, затем – ежемесячно или по клиническим показаниям. При лечении пациентов детского возраста 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 кровоизлияния 3 или 4 степени тяжести. У пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph⁺ были отмечены случаи тяжелых кровоизлияний в центральную нервную систему (в том числе фатальных). Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения 3 или 4 степени тяжести отмечены у 4 % пациентов с поздними фазами ХМЛ. При тяжелых желудочно-кишечных кровотечениях временно приостанавливают терапию и применяют гемотрансфузию. Другие тяжелые кровотечения зарегистрированы у 2 % пациентов. Большинство случаев кровотечений связаны с развитием тромбоцитопении тяжелой степени тяжести. Лекарственные средства, 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 тяжести наблюдалась у 5 % пациентов.

У взрослых пациентов с впервые выявленным ХМЛ Ph⁺ при резистентности к иматинибу или его непереносимости задержка жидкости тяжелой степени тяжести (3 и 4 степени тяжести) была зарегистрирована у 6 %. У взрослых пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph⁺ задержка жидкости тяжелой степени тяжести 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 два раза в сутки.

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

Удлинение интервала Q-T на ЭКГ

Удлинение интервала Q-T на ЭКГ 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 интервала Q-T при лечении дазатинибом наблюдалось у более чем 1 % пациентов с резистентностью или непереносимостью терапии иматинибом. Дазатиниб следует назначать с осторожностью у пациентов с удлиненным интервалом Q-T или риском его удлинения (гипокалиемия, гипомагниемия, врожденный синдром удлиненного интервала Q-T, терапия антиаритмическими и другими лекарственными средствами, способными удлинить интервал Q-T, предшествующая терапия высокими дозами антрациклинов). До назначения препарата Дазатиниб следует провести коррекцию гипокалиемии и 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 пациентов, обнаруживаются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность / сердечная дисфункция, перикардиальный выпот, аритмия, ощущение сердцебиения, удлинение интервала Q-T, инфаркт миокарда (в том числе с летальным исходом)). В виду этого у данной группы пациентов во время терапии препаратом Дазатиниб 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 Дазатиниб следует приостановить. Возобновление лечения возможно после выполнения функциональной оценки: исходная доза при нежелательных реакциях легкой и средней степени тяжести (≤ 2 степень тяжести), снижение дозы при нежелательных реакциях тяжелой степени тяжести (≥ 3 степень тяжести).

Легочная артериальная гипертензия

При применении дазатиниба описаны случаи развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), подтвержденной при помощи катетеризации правых отделов сердца. ЛАГ может наблюдаться как в ходе лечения дазатинибом, так и по прошествии года и более после его окончания, часто на фоне сопутствующих заболеваний и одновременного применения других лекарственных средств. До начала лечения препаратом Дазатиниб следует провести обследование пациента с целью выявления возможных признаков и симптомов заболеваний сердца и легких. Если в ходе лечения препаратом Дазатиниб у пациента отмечаются одышка или усталость, необходимо исключить наиболее типичную этиологию, включая плевральный выпот, отек легких, анемию и наличие инфильтрата в

легких. При этом необходимо учитывать рекомендации, данные в разделе «Способ применения и дозы» для случаев развития негематологических нежелательных реакций: при развитии тяжелых негематологических нежелательных реакций лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики нежелательной реакции или до улучшения состояния пациента. Если в процессе обследования пациента не был поставлен другой диагноз, следует принять к рассмотрению диагноз ЛАГ. В случае подтверждения ЛАГ у пациента лечение препаратом Дазатиниб необходимо прекратить без последующего возобновления, обеспечив последующий контроль состояния пациента в соответствии со стандартными рекомендациями.

Реактивация вируса гепатита В

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 пересадке печени или летальному исходу. Перед началом терапии препаратом Дазатиниб должен проводиться скрининг на наличие ВГВ. Для пациентов, имеющих положительные серологические пробы, рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт лечения ВГВ. У пациентов-носителей ВГВ, нуждающихся в лечении ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL, необходимо контролировать клинические и лабораторные показатели активации ВГВ на протяжении терапии и несколько месяцев после ее окончания. Для пациентов с реактивированным ВГВ на фоне применения препарата Дазатиниб 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 препаратом Дазатиниб необходимо поддерживать адекватный уровень гидратации, проводить коррекцию уровня мочевой кислоты и контролировать содержание электролитов в плазме крови. Пациенты на поздних стадиях заболевания и / или пациенты 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 клинических исследованиях при лечении детей с впервые выявленной хронической фазой ХМЛ Ph⁺ или при резистентности/непереносимости иматиниба по меньшей мере через два 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 пациентов детского возраста с ОЛЛ Ph⁺ дазатинибом в комбинации с химиотерапией максимум 2 года спустя после лечения отмечен случай развития нежелательных явлений, связанных с нарушением роста и развития костей.

Другие указания

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

При развитии гипокальциемии состояние корректируется приемом внутрь препаратов кальция.

Во время лечения и в течение минимум 3 месяцев после лечения и мужчинам, и женщинам необходимо использовать надежные методы контрацепции. Если во время лечения препаратом Дазатиниб наступила беременность, или если стало известно, что препарат применялся во время беременности, следует немедленно проинформировать пациентку о возможном риске для плода.

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

Содержание лактозы

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

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

Дозировка 20 мг, 50 мг, 70 мг. По 60 таблеток 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.

На банки наклеивают этикетку.

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

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «АксельФарм», Россия

Юридический адрес: 140237, Московская область, Воскресенский район, село Барановское, улица Центральная, дом 131 помещение 4.

Тел.: +7 (495) 773 08 24

e-mail: info@axelpharm.ru

Производитель

ООО «ОнкоТаргет», Россия

Юридический адрес: 109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 24, ком. 21.2

Тел: +7 (495) 233-01-38

e-mail: info@oncotarget.pro

www.oncotarget.pro

Адрес производственной площадки: г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 24

Заместитель генерального директора

ООО «АксельФарм»



И.М. Волков