

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

31.08.2021 № 1857

Регістраційне посвідчення

№ UA/18878/02/02

UA/18878/02/02

UA/18878/02/03

UA/18878/02/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

**ДАЗАТИНІБ-ЛВС
(DASATINIB-LVS)**

Склад:

діюча речовина: дазатиніб;

1 таблетка, вкрита оболонкою містить 20 мг дазатинібу*;

1 таблетка, вкрита оболонкою містить 50 мг дазатинібу*;

1 таблетка, вкрита оболонкою містить 70 мг дазатинібу*;

1 таблетка, вкрита оболонкою містить 100 мг дазатинібу*;

*кількість дазатинібу буде доведено на основі % фактичного аналізу та компенсовано мікрокристалічною целюлозою PH102.

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна PH102*, етилцелюлоза 7FP, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, лактози моногідрат (порошок), натрію кроскармелоза, гідроксипропілметилцелюлоза 2910 E5, гідроксипропілцелюлоза тип LF, триетилцитрат (Цитрофлекс 2), титану діоксид, вода очищена**;

** вода очищена, що застосовується у виробництві випаровується.

Лікарська форма.

Основні фізико-хімічні властивості:

20 мг таблетки – білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою. Відтиск «APO» з однієї сторони, відтиск «DA» над «20» з іншої.

50 мг таблетки – білі або майже білі, овальні, зі скошеним краєм, двоопуклі таблетки вкриті оболонкою. Відтиск «APO» з однієї сторони, відтиск «DAS50» з іншої.

70 мг таблетки – білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки вкриті оболонкою. Відтиск «APO» з однієї сторони, відтиск «DA» над «70» з іншої.

100 мг таблетки – білі або майже білі, овальні, зі скошеним краєм, двоопуклі таблетки вкриті оболонкою. Відтиск «APO» з однієї сторони, відтиск «DAS100» з іншої.

Фармакотерапевтична група.

Код АТХ. L01XE06. Інгібітори протеїнкінази. Дазатиніб.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Дазатиніб інгібує активність кінази BCR-ABL та кіназ SRC-родини (LYN, HCK) разом з низкою інших кіназ, включаючи c-KIT, кінази ефрінового (EPH) рецептору і рецептор PDGFβ (скор. від "platelet-derived growth factor receptor" – рецептор тромбоцитарного фактору росту). Дазатиніб є потужним інгібітором кінази BCR-ABL та кіназ SRC-родини і його активність проявляється при



субнанолярних концентраціях. Він зв'язується не лише з неактивною, але й з активною формою ферменту.

Фармакодинаміка.

У дослідженні *in vitro* дазатиніб проявляв активність у лейкозних клітинних лініях, що представляють чутливі та не чутливі до іматинібу варіанти захворювання. Результати цих доклінічних досліджень свідчать, що дазатиніб здатний долати резистентність до іматинібу, що пов'язана з гіперекспресією BCR-ABL, з мутаціями домену BCR-ABL кінази (14/15 мутацій за винятком T315I), активацією альтернативних сигнальних шляхів за участю кіназ родини SRC (LYN, HCK) і гіперекспресією гена множинної лікарської резистентності (MLP1).

У дослідженні *in vivo* в ході окремих експериментів на мишиних моделях ХМЛ дазатиніб запобігав прогресуванню хронічного ХМЛ до бластної фази і подовжував тривалість періоду виживання мишей з виділеними від пацієнтів клітинними лініями ХМЛ.

Електрокардіограма.

В ході п'яти клінічних досліджень фази II, що проводилося на пацієнтах з лейкозом, 865 пацієнтів, які отримували дазатиніб 70 мг двічі на день, проходили електрокардіографічне обстеження перед початком і протягом лікування в заздалегідь визначені моменти часу з централізованою оцінкою отриманих результатів. QT інтервал був відкоригований за частотою серцевих скорочень методом Фрідеріція. В усі часові точки після застосування препарату на 8-й день середні зміни інтервалу QTcF від початкового показника становили від 4 до 6 мсек з верхньою границею 95% довірчого інтервалу < 7 мсек. Із загалу 2182 пацієнтів, які отримували дазатиніб у клінічних дослідженнях, у 21 пацієнта (<1%) величина QTcF становила > 500 мсек. (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Фармакокінетика.

Фармакокінетику дазатинібу оцінювали на 229 здорових пацієнтах та на 84 пацієнтах з лейкозом.

Абсорбція.

Після перорального застосування дазатиніб швидко всмоктувався в організмі у пацієнтів. Пікові концентрації спостерігалися протягом періоду від 0,25 до 6 годин. Загальний середній період кінцевого напіввиведення дазатинібу становить приблизно від 3 до 5 годин.

Розподіл. Дазатиніб характеризується великим видимим об'ємом розподілу в організмі пацієнтів (2505 л), що свідчить про широкий розподіл цього лікарського засобу в позасудинному просторі.

Метаболізм.

В організмі людини дазатиніб активно метаболізується. За результатами дослідження на восьми здорових пацієнтах, яким вводили 100 мг [14C]-міченого дазатинібу, на незмінний дазатиніб припадало 29% сукупної радіоактивності в плазмі крові у кровообігу. Концентрації у плазмі крові та виміряна активність *in vitro* свідчать про те, що метаболіти дазатинібу навряд чи відіграють важливу роль у вивченій фармакологічній поведінці цього лікарського засобу. CYP3A4 є головним ферментом, що відповідає за метаболізм дазатинібу.

Екскреція.

Виведення відбувається переважно з фекаліями, головним чином у вигляді метаболітів. Після одноразового перорального введення [14C]-міченого дазатинібу приблизно 89% дози виводилося протягом 10 днів, причому 4% та 85% введеної радіоактивності виводилося із сечею та фекаліями відповідно. На незмінний дазатиніб у сечі та у фекаліях припадає 0,1% та 19% введеної дози відповідно, а решта дози – на метаболіти.

Клінічні характеристики.

Показання.

ДАЗАТИНІБ-ЛВС показаний для лікування дорослих:



- при наявності вперше поставленого діагнозу позитивного за філадельфійською хромосомою (Ph+) хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ) у хронічній фазі;
- при наявності хронічного, прогресуючого або у фазі бластного кризу Ph+ хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ) при резистентності до раніше застосованої терапії, включаючи іматинібу мезилат, або при її непереносимості;
- при наявності Ph+ гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) при резистентності до раніше застосованої терапії або при її непереносимості.

Протипоказання.

Застосування препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС протипоказане пацієнтам з гіперчутливістю до дазатинібу або до будь-якого іншого компоненту препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС.

Жінкам, які приймають дазатиніб, протипоказане годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Серйозні попередження та запобіжні заходи.

- ДАЗАТИНІБ-ЛВС (дазатиніб) повинні призначати лише кваліфіковані лікарі з досвідом застосування антинеопластичної терапії.
- Мієлосупресія: тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія (див. інформацію щодо мієлосупресії нижче).
- Кровотеча, включаючи випадки з летальним кінцем (див. інформацію щодо кровотечі нижче).
- Затримка рідини, плевральний випіт, набряк легенів і перикардальний випіт (див. інформацію щодо затримки рідини нижче).
- Застійна серцева недостатність (див. інформацію щодо серцево-судинних явищ нижче).
- Легенева артеріальна гіпертензія (див. інформацію щодо артеріальної гіпертензії нижче).

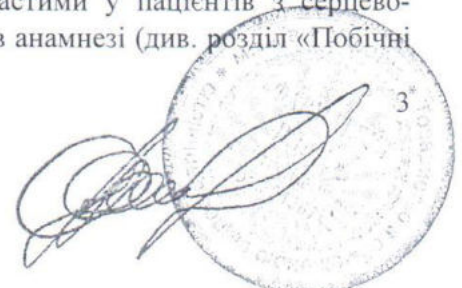
Канцерогенез та мутагенез.

В ході дослідження канцерогенезу тривалістю 2 роки із застосуванням доз до 3 мг/кг/день (що приблизно дорівнює експозиції для людини у клінічній практиці) було зареєстровано статистично значуще збільшення сумарної частоти випадків сквамозно-клітинної карциноми і папіломи у матці та на шийці матки у жінок та аденоми простати у чоловіків. Релевантність результатів дослідження канцерогенезу у щурів для ситуації в контексті організму людини невідома.

Дазатиніб у концентраціях в діапазоні від 5 мкг/мл до 60 мкг/мл чинив кластогенну дію в експерименті *in vitro*, призводячи до поділення клітин яєчників китайського хом'яка з метаболічною активацією та без неї. Дазатиніб не продемонстрував мутагенний ефект в експерименті *in vitro* бактеріального дослідження (тест Еймса) та не проявив генотоксичності при дослідженні *in vivo* клітин з мікроядрами щурів.

Серцево-судинні явища.

Клінічне дослідження фази III у пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі виключало пацієнтів з неконтрольованим або серйозним серцево-судинним захворюванням. Група застосування дазатинібу (n = 258) включала 1,6% пацієнтів з існуючою кардіологічною патологією та 24% – із серцево-судинними чинниками ризику перед початком дослідження. У пацієнтів, які приймали дазатиніб, спостерігалися серцево-судинні побічні реакції застійної серцевої недостатності/дисфункції серця, перикардального випоту, аритмії, прискореного серцебиття, подовження інтервалу QT та інфаркту міокарда (в тому числі з летальним кінцем) (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів були зареєстровані також тяжкий перикардальний випіт (1,2%) та аритмія (0,4%). Побічні серцево-судинні явища були більш частими у пацієнтів з серцево-судинними чинниками ризику або з серцевими захворюваннями в анамнезі (див. розділ «Побічні



реакції»). Пацієнтів з чинниками ризику або з серцевими захворюваннями в анамнезі необхідно обстежувати перед початком лікування, а в ході рутинного спостереження після дослідження необхідно забезпечувати уважний контроль за виникненням у них клінічних ознак або симптомів, що відповідають дисфункції серця (таких як біль у грудях, задишка і діафорез).

У клінічних дослідженнях фази III за участю пацієнтів з резистентністю до раніше застосованої терапії імаїнібом або з її непереносимістю пацієнти не включалися у дослідження через наявність широкого діапазону серцево-судинних явищ або захворювань. Критерієм виключення було також суттєве відхилення від норми результатів ЕКГ-обстеження при скринінгу. Проспективна оцінка серцевої функції не проводилася.

В усіх клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з резистентністю до раніше застосованої терапії імаїнібом або з її непереносимістю застійна серцева недостатність/дисфункції серця спостерігалася у 96 (4%) пацієнтів, з яких 49 (2%) випадків були визнані тяжкими. У деяких випадках виникнення явища розпочиналося через гостре збільшення об'єму крові, в тому числі через переливання препаратів крові.

Подовження інтервалу QT. Дані дослідження *in vitro* дозволяють припустити, що дазатиніб та його N-дезалкільований метаболіт BMS- 582691 здатні подовжувати реполяризацію шлуночків серця (інтервал QT, див. інформацію щодо фармакологічної безпеки).

У 865 пацієнтів з лейкозом, які лікувалися дазатинібом в ході клінічних досліджень фази II, середня зміна величини інтервалу QTcF від рівня перед початком лікування становила від 4 до 6 мсек; верхня границя 95% довірчого інтервалу для всіх показників такої середньої зміни становила < 7 мсек. Серед 2182 пацієнтів з резистентністю до раніше застосованої терапії імаїнібом або з її непереносимістю, які отримували дазатиніб в ході клінічних досліджень, у 21 пацієнта (< 1%) величина інтервалу QTcF становила > 500 мсек.

З клінічного дослідження фази III на пацієнтах з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі були виключені пацієнти з початковим показником інтервалу QTcF > 450 мсек. Через 5 років наступного спостереження в одного пацієнта (< 1%) було зареєстровано подовження інтервалу QTc з величиною QTcF > 500 мсек і лікування дазатинібом було припинено. Препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з подовженням інтервалу QTc або у яких може розвинути таке подовження. Сюди входять пацієнти з гіпокаліємією або гіпомagneзіємією, пацієнти з вродженим синдромом довгого інтервалу QT, пацієнти, які приймають антиаритмічні лікарські засоби або інші лікарські засоби, що спричиняють подовження інтервалу QT, а також пацієнти, які отримують терапію із застосуванням високих кумулятивних доз антрацикліну.

Перед застосуванням препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС гіпокаліємією або гіпомagneзіємією необхідно вилікувати (див. розділ Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, зокрема дані щодо результатів електрокардіографічного обстеження в розділах «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»).

Інгібітори СYP3A4.

Одночасне застосування дазатинібу і лікарських засобів, що потенційно здатні інгібувати СYP3A4 (наприклад кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин, ритонавір, атазанавір, лопінавір, грейпфрутовий сік) може посилювати експозицію дазатинібу. У зв'язку з цим, пацієнтам, які отримують препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС, одночасне застосування потужного інгібітору СYP3A4 не рекомендується.

Для одночасного застосування рекомендується вибирати альтернативний лікарський засіб з відсутністю або з мінімальною здатністю інгібувати СYP3A4. Якщо неможливо уникнути системного застосування потужного інгібітору СYP3A4, необхідно стежити за можливим проявом



4

токсичності та розглянути можливість зменшення дози препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС до 20 мг або 40 мг на день (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

Субстрати СYP3A4.

Одночасне застосування дазатинібу і субстрату СYP3A4 може збільшити експозицію до субстрату СYP3A4. Крім того, у трьох здорових пацієнтів (n = 48) спостерігалось подовження інтервалу QTcF на > 30 мсек від початкового рівня за результатами ЕКГ-обстеження після одночасного застосування одноразової дози дазатинібу і симвастатину. У жодного пацієнта не зареєстровано показник QTcF > 450 мсек або його зміна на > 60 мсек від початкового рівня (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Таким чином, необхідно виявляти обережність при одночасному застосуванні препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС з лікарськими засобами, які потенційно здатні змінювати активність СYP3A4, з речовинами, що здатні подовжувати інтервал QTc, або із субстратами СYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом, такими як циклоспорин, макролідні антибіотики, бензодіазепін, пімозид або алкалоїди ріжків (ерготамін, дігідроерготамін). Вплив субстрату СYP3A4 на параметри фармакокінетики дазатинібу не вивчався.

Блокатори H₂-гістамінових рецепторів або інгібітори протонної помпи.

Схоже на те, що довготривале пригнічення секреції кислоти шлункового соку блокаторами H₂-гістамінових рецепторів або інгібіторами протонної помпи H₂ (такими як циметидин, ранітидин, фамотидин та омепразол) може призвести до зменшення експозиції дазатинібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У

пацієнтів, які отримують препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС, варто розглянути доцільність застосування антацидів замість блокаторів H₂-гістамінових рецепторів або інгібіторів протонної помпи.

Антациди.

Одночасне застосування дазатинібу і гідроксиду алюмінію/гідроксиду магнію може призвести до зменшення експозиції дазатинібу. Однак препарати гідроксиду алюмінію/гідроксиду магнію можна застосовувати не пізніше, ніж за дві години до або через дві години після прийому дазатинібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Протиблювотні засоби.

Інформація щодо безпеки одночасного застосування дазатинібу і протиблювотних засобів (прохлорперазин, метоклопрамід, інгібітори 5-HT₃) відсутня.

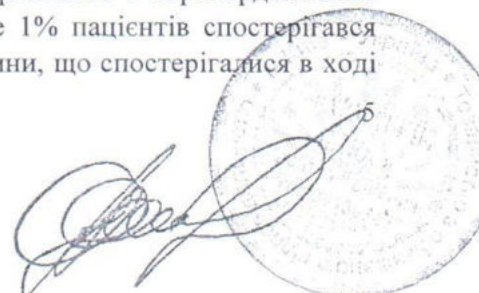
Лактоза.

Препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС таблетки 20 мг, 50 мг, 70 мг, 80 мг та 100 мг містить лактозу у пропорційній кількості 28 мг, 70 мг, 104 мг, 119 мг та 140 мг відповідно. Таким чином, при застосуванні щоденної дози дазатинібу 100 мг препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС містить 140 мг лактози. Пацієнтам з такими рідкісними вродженими проблемами, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або глюкозо-галактозна мальабсорбція, дазатиніб приймати не можна.

Затримка рідини.

Застосування дазатинібу супроводжується затримкою рідини. Пацієнти з існуючим до випробування плевральним випотом були виключені з досліджень фази III.

За результатами досліджень фази III, присвячених оптимізації дози для пацієнтів з резистентністю до раніше застосованої терапії імаїнібом або з її непереносимістю, повідомлялося про серйозну затримку рідини у 11% пацієнтів, включаючи тяжку форму плеврального і перикардіального випоту, зареєстровану у 7% та 2% пацієнтів відповідно. У менше 1% пацієнтів спостерігався тяжкий асцит та генералізований набряк. Інші прояви затримки рідини, що спостерігалися в ході



цих досліджень, включали набряк легенів (3%), застійну серцеву недостатність/дисфункцію серця (4%) та перикардальний випіт (5%). У 19 пацієнтів був тяжкий набряк легенів. У пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі із резистентністю до раніше застосованої терапії іматинібом або із її непереносимістю випадки затримки рідини 3-го або 4-го ступеня тяжкості спостерігалися менш часто у пацієнтів, які отримували дозу 100 мг один раз на день (5%), ніж у тих, хто приймав дозу 140 мг один раз на день (9%) (див. розділ «Побічні реакції»). В цьому дослідженні явища затримки рідини зазвичай лікували шляхом застосування підтримуючої терапії, що включає діуретики та нетривалі курси стероїдів. У деяких випадках плевральний випіт вимагав застосування кисню, а у 64 (3%) пацієнтів – принаймні одну плевральну пункцію.

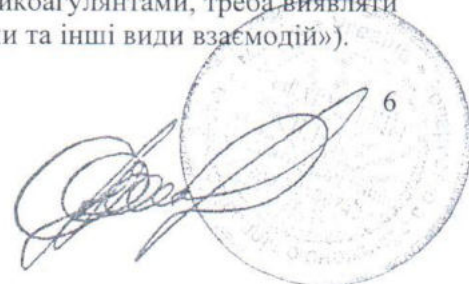
У дослідженні фази III, що проводилося на пацієнтах з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, випадки затримки рідини 1-4 ступеня тяжкості та плеврального випоту спостерігалися на 12-й місяць лікування у 22% та 10% відповідно (див. розділ «Побічні реакції»). Середній час до виникнення плеврального випоту становив 28 тижнів (діапазон: від 4 до 88 тижнів). При належній медичній допомозі 23 пацієнти (88% тих, у кого був плевральний випіт) були здатні продовжувати лікування дазатинібом. Через 5 років наступного спостереження затримка рідини і плевральний випіт були зареєстровані у 43% та 29% пацієнтів відповідно. Середній час до виникнення першого плеврального випоту 1-го та 2-го ступеня тяжкості становив 114 тижнів, а до першого плеврального випоту 3-го та 4-го ступеня тяжкості – 175 тижнів. Лікування дазатинібом було припинене через виникнення плеврального випоту у 5,8% всіх пацієнтів, які отримували дазатиніб. Лікування дазатинібом було перерване у 62% пацієнтів з плевральним випотом, а у 41% доза була зменшена, а, крім того, були застосовані діуретики або вжиті інші належні підтримуючі заходи допомоги.

Серед усіх пацієнтів з вперше поставленим діагнозом або у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі з резистентністю до іматинібому або з її непереносимістю (n = 548) тяжка затримка рідини спостерігалася у 36 (7%) пацієнтів, які отримували дазатиніб у рекомендованій дозі. Серед пацієнтів з ХМЛ пізньої стадії або з Ph+ ГЛЛ, які приймали дазатиніб у рекомендованій дозі (n = 304), тяжка затримка рідини була зареєстрована у 11% пацієнтів, включаючи 8% пацієнтів з тяжким плевральним випотом.

Пацієнтам, у яких виникають симптоми, що дозволяють припустити наявність плеврального випоту або інших форм затримки рідини, таких як вперше виявлена задишка або її погіршення при фізичному навантаженні або у стані спокою, біль у грудях плевритного характеру або сухий кашель, необхідно негайно зробити обстеження або рентгенологічним дослідженням грудної клітки, або іншим методом діагностичної візуалізації, в залежності від потреби (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Необхідно розглянути можливість призупинення лікування, зменшення дози або припинення лікування.

Кровотеча.

Доклінічні дослідження показали, що дазатиніб інгібує агрегацію тромбоцитів *in vitro* та *in vivo* та призводить до подовження тривалості кровотечі *in vivo*. Пацієнти зі значним порушенням згортання крові в анамнезі, не пов'язаним з ХМЛ, були виключені з клінічних досліджень дазатинібому. Пацієнти, які одночасно приймали лікарські засоби, що пригнічують функцію тромбоцитів, або антикоагулянти, були виключені з початкових клінічних досліджень застосування дазатинібому при резистентності до іматинібому. У наступних випробуваннях дозволялося одночасно із дазатинібом застосовувати антикоагулянти, аспірин і нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ), якщо число тромбоцитів становило > 50000 на один мікролітр. У тих випадках, коли дазатиніб необхідно застосовувати одночасно з антикоагулянтами, треба виявляти обережність (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).



6

У клінічних дослідженнях із залученням 2712 пацієнтів з ХМЛ або Ph+ ГЛЛ з середньою тривалістю терапії 19,2 місяця (діапазон: 0-93,2 місяця) у 272 (10%) пацієнтів спостерігалася кровотеча від 3-го до 4-го ступеня тяжкості. У 56 пацієнтів (2%) кровотеча була смертельною. У 23 (1%) з цих пацієнтів смертельна кровотеча виникла більш ніж через 30 днів після припинення лікування дазатинібом.

Внутрішньочерепна кровотеча спостерігалася у 66 (2,4%) з 2712 пацієнтів з ХМЛ або Ph+ ГЛЛ, 27 (1%) випадків з яких були визнані пов'язаними із застосуванням дазатинібу. Внутрішньочерепна кровотеча була смертельною у 25 (0,9%) таких пацієнтів, 10 (0,4%) випадків з яких були визнані пов'язаними із застосуванням дазатинібу.

Шлунково-кишкова кровотеча, незалежно від наявності чи відсутності зв'язку з лікуванням дазатинібом, спостерігалася у 15% з 2712 пацієнтів з ХМЛ або Ph+ ГЛЛ. У 6% цих пацієнтів кровотеча була сильною і зазвичай вимагала призупинення лікування і переливання еритроцитарної маси. У 3% пацієнтів спостерігалися інші епізоди сильної кровотечі.

Кровотеча від 3 до 4 ступеня тяжкості була зареєстрована у 2,3% з 258 пацієнтів з вперше діагностованою ХМЛ у хронічній фазі (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення функції печінки.

Оцінювали вплив порушення функції печінки на фармакокінетику дазатинібу при його одноразовому застосуванні у 8 пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня тяжкості, які отримували дозу 50 мг, та у 5 пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня, які отримували дозу 20 мг, при порівнянні з відповідним чином підібраними здоровими пацієнтами, які отримували дозу 70 мг дазатинібу. Порушення функції печінки не призвело до клінічно значущої зміни експозиції дазатинібу при його дозах, застосованих у дослідженні. Разом з тим, фармакокінетична інформація щодо пацієнтів з порушенням функції печінки, які отримували б дозу дазатинібу від 70 мг до 100 мг, відсутня (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»). Внаслідок обмежень цього клінічного дослідження рекомендується виявляти обережність при лікуванні пацієнтів з порушенням функції печінки.

В ході доклінічних досліджень після багаторазового застосування дазатинібу (протягом періоду від 6 до 9 місяців) у щурів спостерігалася збільшення маси печінки і розширення вогнищ гепатоцелюлярної альтерації, а у мавп – вакуолізація клітин печінки. У мавп був зареєстрований підвищений рівень АЛТ, а у щурів і мавп – підвищений рівень АСТ та/або знижений рівень альбуміну.

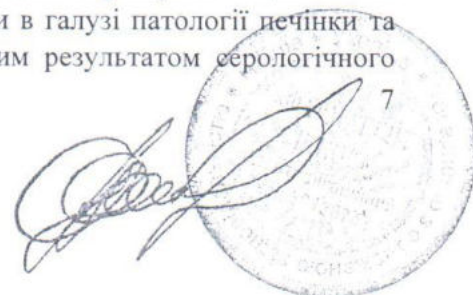
У клінічних дослідженнях із залученням 2712 пацієнтів було зареєстровано 4 випадки гепатотоксичності, 4 випадки гепатоцелюлярного ушкодження, 4 випадки стеатозу печінки, 2 випадки жовтяниці, 2 випадки розладу печінки, 1 випадок гострого гепатиту, 1 випадок печінкової недостатності, 2 випадки відхилення від норми результатів печінкових проб та 1 випадок гепатиту.

Імунна система.

Реактивація вірусу гепатиту В.

Реактивація вірусу гепатиту В (англ. "hepatitis B virus", скор. "HBV") спостерігалася у пацієнтів, які були довготривалими носіями цього вірусу після отримання інгібітору тирозинкінази (ІТК) BCR-ABL, включаючи дазатиніб. У деяких випадках розвинулася гостра печінкова недостатність або фульмінантний гепатит, що призвели до необхідності здійснення операції трансплантації печінки або до смерті.

Перед початком лікування препаратом ДАЗАТИНІБ-ЛВС необхідно перевіряти пацієнтів на інфікування HBV. Необхідно проконсультуватися зі спеціалістами в галузі патології печінки та лікування HBV перед початком лікування пацієнтів з позитивним результатом серологічного



тестування на наявність HBV (включаючи пацієнтів з активною формою захворювання), а також пацієнтів з позитивним результатом тестування на наявність інфекції HBV. За станом пацієнтів-носіїв HBV, яким потрібне лікування препаратом ДАЗАТИНІБ-ЛВС, необхідно ретельно стежити протягом лікування і багатьох місяців після завершення терапії для виявлення ознак і симптомів активної інфекції HBV.

Міелосупресія

Лікування дазатинібом супроводжується тромбоцитопенією, нейтропенією та анемією, що виникають раніше і частіше у пацієнтів з ХМЛ пізньої стадії або Ph+ ГЛЛ, ніж у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі. За результатами дослідження фази III, присвяченого оптимізації дози у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі при резистентності до раніше застосованої терапії іматинібом або при її непереносимості при мінімальній тривалості періоду наступного спостереження 24 місяців, випадки міелосупресії 3-го або 4-го ступеня тяжкості спостерігалися менш часто у пацієнтів, які отримували 100 мг на день (нейтропенія: 35%; тромбоцитопенія: 23%; анемія: 13%), ніж у пацієнтів, які отримували 70 мг двічі на день (нейтропенія: 45%; тромбоцитопенія: 38%; та анемія: 18%).

Тяжка фебрильна нейтропенія (в тому числі з летальним кінцем) спостерігалася у 2% пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та у 14% пацієнтів з ХМЛ пізньої фази.

Пацієнтам з ХМЛ пізньої стадії або з Ph+ ГЛЛ, які отримують дазатиніб, необхідно робити повний аналіз крові (англ. "complete blood count", скор. "CBC") щотижня протягом перших двох місяців і після цього – щомісяця або коли це потрібно з клінічної точки зору.

Пацієнтам з ХМЛ у хронічній фазі повний аналіз крові необхідно робити кожні два тижні протягом 12 тижнів, після чого – кожні 3 місяці або коли це потрібно з клінічної точки зору.

Взагалі, міелосупресія була оборотною і зазвичай лікувалася тимчасовим призупиненням прийому дазатинібу або зменшенням його дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та інформацію щодо відхилення від норми результатів гематологічного та біохімічного аналізу у розділі «Побічні реакції»). В ході клінічних досліджень у пацієнтів з резистентністю до раніше застосованої терапії іматинібом або з її непереносимістю тяжкі [що відповідають ступеню 3 або 4 за класифікацією СТС (скор. від англ. "Common Terminology Criteria" – загальні термінологічні критерії оцінки небажаних явищ)] випадки анемії лікували переливанням крові. Еритроцитарну масу переливали 30% пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та 79% пацієнтів з ХМЛ у фазі бластного кризу мієлоїдного лейкозу. Переливання тромбоцитарної маси було потрібно 17% пацієнтів з ХМЛ хронічної фази та 66% – у пацієнтів з ХМЛ у фазі бластного кризу мієлоїдного лейкозу.

Моніторинг і лабораторні дослідження.

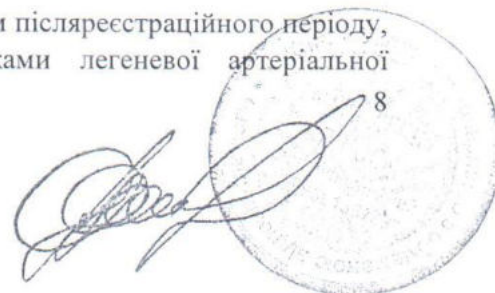
Пацієнтам з ХМЛ хронічної фази необхідно робити повний аналіз крові (CBC) кожні два тижні протягом 12 тижнів, потім – кожні 3 місяці або коли це потрібно з клінічної точки зору. Пацієнтам з пізньою фазою ХМЛ або з Ph+ ГЛЛ повний аналіз крові необхідно робити щотижня протягом перших двох місяців, після чого – щомісяця або коли це потрібно з клінічної точки зору (див. інформацію щодо міелосупресії в розділі «Особливі заходи безпеки»).

Печінкові проби (АСТ, АЛТ та білірубін), аналіз рівнів креатинінази (КК) та аналіз параметрів ниркової функції необхідно робити кожні два тижні протягом перших двох місяців, після чого – щомісяця або коли це потрібно з клінічної точки зору (див. інформацію щодо порушення функції печінки та рабдоміолізу в розділі «Особливі заходи безпеки»).

Легенева артеріальна гіпертензія.

За даними клінічних досліджень і повідомлень, отриманих протягом післяреєстраційного періоду, лікування дазатинібом супроводжувалося серйозними випадками легеневої артеріальної

8



гіпертензії (ЛАГ), підтвердженими катетеризацією правих відділів серця. У цих випадках ЛАГ виникала після початку терапії дазатинібом, в тому числі через понад рік такого лікування. У клінічному дослідженні фази III у пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі пов'язана із застосуванням лікарського засобу легенева гіпертензія спостерігалася у 4,7% пацієнтів, які отримували дазатиніб (N = 12), у порівнянні з 0,4% пацієнтів, які отримували іматиніб. Додаткове дослідження катетеризацією правих відділів серця для визначення наявності чи відсутності ЛАГ проводилося лише в одному випадку, коли ЛАГ виявлено не було і легенева гіпертензія підтверджена не була.

Перед початком терапії дазатинібом необхідно обстежувати пацієнтів для виявлення ознак і симптомів основного кардіопульмонального захворювання. Пацієнтів, у яких після початку терапії виникають симптоми, що дозволяють припустити наявність ЛАГ, такі як задишка і втомлюваність, необхідно обстежувати для виявлення більш поширеної етіології, включаючи плевральний випіт, набряк легенів, анемію або інфільтрацію легенів. Якщо інший діагноз не поставлений, необхідно розглянути можливість присутності ЛАГ. Якщо симптоми тяжкі, то при проведенні такого обстеження застосування препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС необхідно призупинити. Якщо діагноз ЛАГ підтверджений, застосування препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС необхідно припинити назавжди (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Треба забезпечити наступне обстеження пацієнтів з ЛАГ згідно з рекомендаціями стандартної практики. Після припинення терапії дазатинібом у пацієнтів з ЛАГ спостерігалася покращення гемодинамічних і клінічних параметрів.

Порушення функції нирок.

Наразі не існує клінічних досліджень дазатинібом у пацієнтів з порушенням ниркової функції. Пацієнти з концентрацією креатиніну, що перевищує в 3 рази верхню границю діапазону норми, були виключені з дослідження пацієнтів з вперше діагностованою ХМЛ у хронічній фазі, а пацієнти з концентрацією креатиніну, що перевищує в 1,5 рази верхню границю діапазону норми, були виключені з дослідження пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі з резистентністю до раніше застосованої терапії іматинібом або з її непереносимістю. Виведення дазатинібом та його метаболітів нирками є мінімальним. Позаяк виведення нирками незмінного дазатинібом та його метаболітів становить менше 4%, не очікується, що загальний кліренс з організму у пацієнтів з порушенням ниркової функції зменшиться. Вплив діалізу на фармакокінетику дазатинібом не вивчався.

Рабдоміоліз.

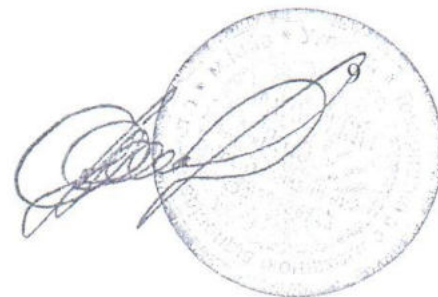
Повідомлялося про випадки рабдоміолізу при гострій нирковій недостатності. Пацієнтів з симптомами у м'язах (ломота і біль у м'язах) необхідно обстежувати для виключення можливості рабдоміолізу (підвищений рівень креатинкінази, підвищений рівень креатиніну у сироватці крові, гіперкаліємія, гіперфосфатемія, коричнева сеча, підвищений рівень АЛТ та АСТ).

Статеве здоров'я.

Репродукція.

При застосуванні у вагітних жінок дазатинібом може зашкодити плоду. Інформація про потенційний вплив препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС на сперму у чоловіків, а також про рівень експозиції препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС, що міститься у спермі чоловіків, на організм матерів або плід обмежена. Сексуально активні пацієнти чоловічої чи жіночої статі дітородного віку, які приймають препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС, повинні застосовувати високоефективні протизаплідні засоби.

Фертильність.



Вплив дазатинібу на фертильність чоловіків і жінок невідомий. За даними досліджень на тваринах, дазатиніб здатний порушувати фертильність у жінок репродуктивного віку (див. інформацію щодо результатів доклінічних токсикологічних досліджень).

Шкіра. Тяжкі дерматологічні реакції.

Повідомлялося про окремі випадки тяжких шкірно-слизових дерматологічних реакцій при застосуванні дазатинібу, включаючи синдром Стівенса-Джонсона і мультиформну еритему. Препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС необхідно назавжди відмінити у пацієнтів, у яких в ході лікування виникають тяжкі шкірно-слизові дерматологічні реакції, якщо іншу етіологію не можна визначити.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дазатиніб є інгібітором CYP3A4 і він може послаблювати метаболічний кліренс лікарських засобів, що метаболізуються переважно цитохромом CYP3A4. При застосуванні клінічно ефективних концентрацій дазатиніб не інгібує CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 або 2E1. Дазатиніб не активує ферменти CYP.

Лікарські засоби, що здатні призводити до підвищення концентрацій дазатинібу в плазмі крові.

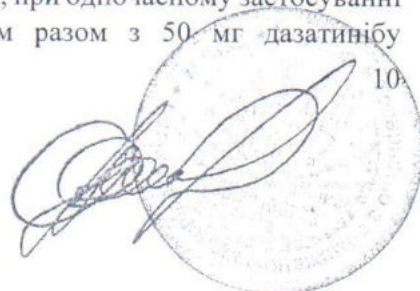
Інгібітори CYP3A4. Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що дазатиніб є субстратом CYP3A4. У дослідженні 18 пацієнтів з твердими пухлинами застосування дазатинібу в дозі 20 мг один раз на день одночасно з прийомом 200 мг кетоконазолу двічі на день призводило до збільшення C_{max} дазатинібу і величини AUC в чотири та п'ять разів відповідно. Речовини, що інгібують активність CYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин, грейпфрутовий сік), здатні послаблювати метаболізм і призводити до збільшення концентрацій дазатинібу і тому треба уникати застосування цих препаратів. Для одночасного застосування рекомендується вибирати альтернативний лікарський засіб, що характеризується відсутністю чи мінімальним потенціалом інгібування CYP3A4. Якщо уникнути систематичного застосування потужного інгібітору CYP3A4 неможливо, необхідно розглянути можливість зменшення дози і забезпечити уважне спостереження за станом пацієнтів для виявлення ознак токсичної дії (див. інформацію щодо взаємодії між лікарськими засобами у розділі «Особливі заходи безпеки», інформацію щодо взаємодії лікарського засобу з їжею у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лікарські засоби, що здатні спричиняти зменшення концентрацій дазатинібу в плазмі крові.

Індуктори CYP3A4. Дані дослідження 20 здорових пацієнтів свідчать про те, що при застосуванні ранкової дози дазатинібу після 8 днів безперервного вечірнього прийому 600 мг рифампіцину, що є потужним індуктором CYP3A4, середня C_{max} та AUC дазатинібу зменшувалися на 81% та 82% відповідно. Крім того, при застосуванні одноразової дози дазатинібу протягом 12 годин після прийому рифампіцину у порівнянні із застосуванням лише дазатинібу у більш здорових пацієнтів чоловічої статі спостерігалось збільшення QTcF на > 30 мсек від початкового рівня (25% у порівнянні з 10%, n = 20). У жодного пацієнта показник QTcF не становив > 450 мсек, а зміна від початкового рівня не становила \geq 60 мсек (див. інформацію щодо серцево-судинних явищ та взаємодії між лікарськими засобами в розділі «Особливі заходи безпеки» та інформацію щодо фармакологічної безпеки).

Антациди.

Дані доклінічних досліджень свідчать про те, що розчинність дазатинібу залежить від величини pH. В ході дослідження 24 здорових осіб застосування 30 мл гідроксиду алюмінію/гідроксиду магнію за 2 години перед введенням одноразової дози дазатинібу 50 мг не супроводжувалося будь-якою суттєвою зміною величини AUC або C_{max} дазатинібу. Навпаки, при одночасному застосуванні 30 мл гідроксиду алюмінію/гідроксиду магнію тим же особам разом з 50 мг дазатинібу



10

спостерігалось зменшення величини AUC дазатинібу на 55% та зменшення C_{\max} на 58% (див. інформацію щодо взаємодії між лікарськими засобами в розділі «Особливі заходи безпеки»).

Фамотидин.

В ході дослідження 24 здорових пацієнтів застосування одноразової дози дазатинібу 50 мг через 10 годин після прийому фамотидину призводило до зменшення величини AUC та C_{\max} дазатинібу на 61% та 63% відповідно (див. інформацію щодо взаємодії між лікарськими засобами в розділі «Особливі заходи безпеки»).

Лікарські засоби, на концентрацію яких у плазмі може впливати дазатиніб.

Субстрати СYP3A4. Дані щодо одноразового застосування, отримані в ході дослідження на 54 здорових пацієнтах, свідчать про те, що середня C_{\max} та AUC симвастатину, типового субстрату СYP3A4, збільшилися на 37% та 20% відповідно при застосуванні симвастатину (80 мг) у сполученні з одноразовою дозою 100 мг дазатинібу. Крім того, після одночасного застосування одноразової дози симвастатину і дазатинібу у трьох пацієнтів ($n = 48$) показник QTcF становив > 30 мсек від початкового ЕКГ-показника. У жодного пацієнта показник QTcF не становив > 450 мсек, а зміна від початкового рівня не була > 60 мсек.

Вплив субстратів СYP3A4 на фармакокінетику дазатинібу не вивчався (див. інформацію щодо серцево-судинних явищ та взаємодії між лікарськими засобами у розділі «Особливі заходи безпеки»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QTc або спричиняють виникнення тахікардії піруетного типу.

Якщо можливо, необхідно уникати одночасного застосування дазатинібу з лікарськими засобами, відомими як такі, що подовжують інтервал QTc, або з лікарськими засобами, що здатні спричинити виникнення тахікардії піруетного типу. Лікарські засоби, які широко визнані такими, що привносять ризик подовження інтервалу QT та виникнення тахікардії піруетного типу, включають, наприклад, такі препарати (але не обмежуються ними): препарати Класу IA (наприклад дизопірамід, прокаїнамід), Класу III (наприклад аміодарон, соталол, ібутилід) або Класу IC (наприклад флекаїнід), антиаритмічні лікарські засоби, антипсихотики (наприклад хлорпромазин, галоперидол, пімозид), опіоїди (наприклад метадон), макролідні антибіотики (наприклад еритроміцин, кларитроміцин), антибіотики хінолонового ряду (наприклад моксифлоксацин), протималарійні засоби (наприклад хлорохін), стимулятори перистальтики ЖКТ та інші (наприклад домперидон).

Взаємодія лікарського засобу з їжею.

Препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС не можна приймати разом з грейпфрутами або грейпфрутовим соком. Дані дослідження на 54 здорових пацієнтах, які отримували одноразову дозу дазатинібу 100 мг через 30 хвилин після споживання їжі з високим вмістом жирів, засвідчили збільшення середнього показника AUC дазатинібу на 14%. Споживання їжі з низьким вмістом жирів за 30 хвилин перед прийомом дазатинібу призвело до збільшення середнього показника AUC дазатинібу на 21%. Це спостереження щодо впливу їжі не означає наявність клінічно важливих змін експозиції.

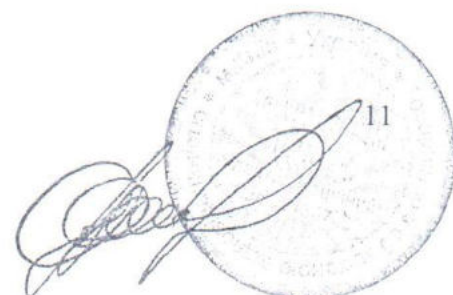
Взаємодія лікарського засобу з лікарськими травами.

Одночасне застосування дазатинібу зі звіробоем звичайним (*Hypericum perforatum*) може суттєво зменшити експозицію дазатинібу.

Особливості застосування.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти педіатричного профілю (віком < 18 років).



Безпека та ефективність застосування дазатинібу у пацієнтів віком < 18 років не встановлена. Виходячи з результатів, отриманих у дослідженнях на щурах, що обговорені вище (див. інформацію щодо жінок, які годують груддю), препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС не можна застосовувати у дітей віком молодше двох років.

Пацієнти геріатричного профілю (віком \geq 65 років).

У дослідженні вперше діагностованого ХМЛ у хронічній фазі 25 пацієнтів (10%) були віком 65 років і старше, а 7 пацієнтів (3%) – 75 років і старше. У пацієнтів віком 65 років і старше реєструвалося більше серйозних побічних явищ (будь-яких або пов'язаних із застосуванням цього лікарського засобу), у порівнянні з пацієнтами віком молодше 65 років (40,7% у порівнянні з 29,7%, 16,7% у порівнянні з 12,1% відповідно). Серед 2712 пацієнтів клінічних досліджень дазатинібу 617 пацієнтів (23%) були віком 65 років і старше, а 123 пацієнта (5%) – 75 років і старше. Хоча профіль безпеки дазатинібу у пацієнтів геріатричного профілю був схожим з профілем у молодшої популяції, у пацієнтів віком 65 років і старше більш висока ймовірність виникнення частих побічних реакцій діареї, втоми, кашлю, плеврального випоту, задишки, запаморочення, периферичного набряку, пневмонії, гіпертензії, аритмії, застійної серцевої недостатності, перикардіального випоту, кровотечі у нижніх відділах шлунково-кишкового тракту, розтягнення живота, а також більш висока ймовірність виникнення менш частих явищ набряку легенів, інфільтрації легенів, артриту і частоти сечовиділення, тому за станом таких пацієнтів треба уважно стежити. Різниця показників cSSyR та ВМВ у старших і молодших пацієнтів не спостерігалася. Разом з тим, у двох рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі при резистентності до іматинібу або при його непереносимості частота випадків важливої цитогенетичної відповіді (ВЦВ) через 2 роки була нижче серед пацієнтів віком 65 років і старше (42% ВЦВ у пацієнтів \geq 65 років у порівнянні з 56% ВЦВ у решти популяції дослідження та 47% ВЦВ у пацієнтів \geq 65 років у порівнянні з 68% ВЦВ у решти популяції дослідження у дослідженнях CA180017 та CA180034, відповідно).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

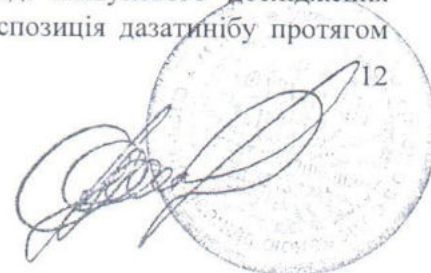
Вагітні жінки.

Дазатиніб здатний зашкодити плоду при застосуванні у вагітних жінок. Протягом післяреєстраційного періоду надходили повідомлення про спонтанний викидень і про аномалії плоду і немовля у жінок, які приймали дазатиніб протягом вагітності (див. розділ «Побічні реакції»). Дослідження на тваринах засвідчили, що при концентраціях, що легко досягаються у людей, які приймають терапевтичні дози дазатинібу, спостерігається токсичний вплив на плід (летальність ембріонів і плодів, аномалії скелету, включаючи вади розвитку) у вагітних як щурів, так і кролів. Загибель плоду спостерігалася у щурів.

Таким чином, препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС не можна застосовувати у вагітних жінок або у жінок, які збираються завагітніти. Жінкам дітородного віку необхідно рекомендувати при лікуванні препаратом ДАЗАТИНІБ-ЛВС застосовувати високоефективні протизаплідні засоби (тобто такий метод запобігання вагітності, що при послідовному і правильному застосуванні забезпечує частоту випадків неефективності запобігання вагітності на рівні менше 1% на рік). Якщо препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС застосовується протягом періоду вагітності або якщо пацієнтка вагітніє в період прийому препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС, її слід повідомити про можливу загрозу для плоду.

Жінки, які годують груддю.

Невідомо, чи дазатиніб виводиться з жіночим молоком. В ході пошукового дослідження пренатального і постнатального розвитку щурів постнатальна експозиція дазатинібу протягом



12

періоду лактації призводила до виникнення плеврального випоту і смертності у потомства віком до 20 днів при експозиції у 0,27 разу більше клінічної дози для дорослих. Жінки, які приймають препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС, не повинні годувати груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Інформація відсутня.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована початкова доза.

- Рекомендована початкова доза препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС для лікування ХМЛ у хронічній фазі становить 100 мг при застосуванні пероральним чином один раз на день (англ. "один раз на день", скор. "OD") вранці або ввечері.
- Рекомендована початкова доза препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС для лікування ХМЛ у фазі прискорення або у фазі мієлоїдного бластного кризу або у фазі лімфоїдного бластного кризу становить 140 мг/день при застосуванні пероральним чином один раз на день [140 мг QD (лат. "Quaque Die" – один раз на день)] вранці або ввечері.
- Рекомендована початкова доза препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС для лікування Rh+ ГЛЛ становить 140 мг при застосуванні пероральним чином один раз на день (140 мг QD) вранці або ввечері.

Рекомендації щодо доз для пацієнтів з ХМЛ та з Rh+ ГЛЛ з резистентністю до іматинібу або його непереносимістю базуються на результатах двох рандомізованих досліджень фази III з оптимізації дози.

Препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки не можна розгризати або розрізати; їх необхідно ковтати цілими.

В ході клінічних досліджень лікування дазатинібом продовжували до прогресування захворювання або доки пацієнт вже не міг переносити таке лікування. Вплив припинення лікування на довгострокові наслідки захворювання після досягнення повної цитогенетичної відповіді (CCyR) або важливої молекулярної відповіді (ВМВ) не вивчався.

Підвищення дози.

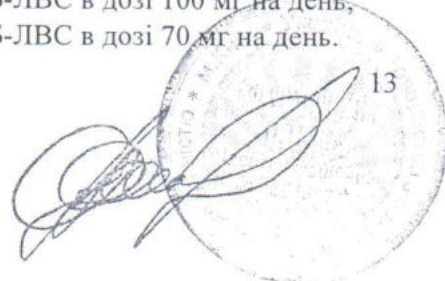
В ході клінічних досліджень на дорослих пацієнтах з ХМЛ та з Rh+ ГЛЛ, у яких не вдавалося досягнути гематологічної або цитогенетичної відповіді при застосуванні рекомендованих доз, дозволялося підвищувати дозу до 140 мг один раз на день (при ХМЛ у хронічній фазі) або 180 мг один раз на день (при ХМЛ у пізній фазі та Rh+ ГЛЛ).

Зниження дози при одночасному застосуванні потужних інгібіторів СYP3A4.

Необхідно уникати одночасного застосування потужних інгібіторів СYP3A4 та грейпфрутового соку з препаратом ДАЗАТИНІБ-ЛВС (див. інформацію щодо взаємодії між лікарськими засобами та взаємодії лікарського засобу з їжею в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інгібітори СYP3A4, такі як кетоконазол, здатні призводити до збільшення концентрації дазатинібу у плазмі крові. Якщо можливо, для одночасного застосування слід вибирати альтернативний лікарський засіб, у якого потенціал інгібування ферментів відсутній або є мінімальним. Якщо препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС необхідно застосовувати разом з потужним інгібітором СYP3A4, розгляньте можливість зниження дози до зазначених нижче рівнів:

- 40 мг на день для пацієнтів, які приймають препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС в дозі 140 мг на день;
- 20 мг на день для пацієнтів, які приймають препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС в дозі 100 мг на день;
- 20 мг на день для пацієнтів, які приймають препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС в дозі 70 мг на день.



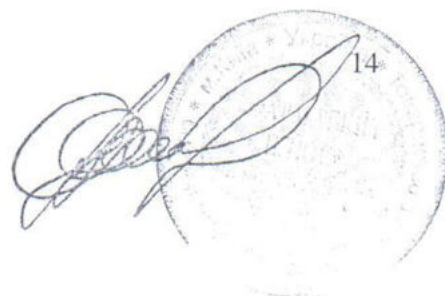
Для пацієнтів, які приймають препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС 60 мг або 40 мг на день, розгляньте можливість призупинення прийому препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС до припинення застосування інгібітору. Перед тим, як відновити прийом препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС після припинення застосування інгібітору, передбачте період промивання тривалістю приблизно один тиждень.

Очікується, що зменшені дози препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС дозволять відкоригувати показник площі під кривою (AUC) до величин в границях діапазону, що спостерігається у випадках без застосування інгібіторів СУР3А4; однак клінічні дані щодо такої корекції доз у пацієнтів, які отримують потужні інгібітори СУР3А4, відсутні. Якщо після зменшення дози лікування препаратом ДАЗАТИНІБ-ЛВС є непереносимим, або припинить застосування потужного інгібітору СУР3А4, або припинить прийом препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС до закінчення застосування інгібітору. Перед тим, як збільшити дозу препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС після припинення застосування інгібітору, передбачте період промивання тривалістю приблизно один тиждень.

Корекція дози через побічні реакції.

Мієлосупресія.

У клінічних дослідженнях мієлосупресію лікували призупиненням медикаментозної терапії, зменшенням дози або припиненням прийому препарату дослідження. У випадку пацієнтів з резистентною мієлосупресією застосовували фактор гематопоетичного росту. Рекомендації для модифікації дози стисло наведені у таблиці 6.



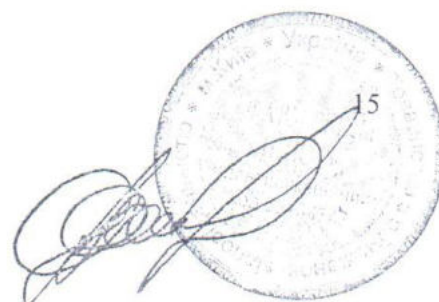
14

Таблиця 6. Корекція дози при нейтропенії та тромбоцитопенії.

<p>ХМЛ у хронічній фазі (початкова доза 100 мг один раз на день)</p>	<p>АЧН* < 0,5 x 10⁹/л та/або число тромбоцитів < 50 x 10⁹/л</p>	<p>1. Припиніть приймати препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС, доки не буде досягнуто АЧН ≥ 1,0 x 10⁹/л та число тромбоцитів ≥ 50 x 10⁹/л. 2. Відновіть лікування дазатинібом первинною початковою дозою. 3. Якщо число тромбоцитів < 25 x 10⁹/л та/або спостерігається відновлення АЧН до рівня < 0,5 x 10⁹/л протягом періоду понад 7 днів, то для другого епізоду повторіть Крок 1 та розпочніть прийом препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС зменшеною дозою 80 мг один раз на день. Для третього епізоду ще зменшить дозу – до 50 мг один раз на день (для пацієнтів з вперше діагностованим захворюванням) або припиніть застосування препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС (для пацієнтів з резистентністю або непереносимістю раніше застосованої терапії, в тому числі іматинібу).</p>
<p>ХМЛ у фазі прискорення, ХМЛ у фазі бластного кризу та Ph+ ГЛЛ (початкова доза 140 мг один раз на день)</p>	<p>АЧН* < 0,5 x 10⁹/л та/або число тромбоцитів < 10 x 10⁹/л</p>	<p>1. Перевірте, чи цитопенія пов'язана з лейкозом (за допомогою аспірату кісткового мозку або біопсії). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкозом, припиніть застосування препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС, доки не буде досягнуто АЧН ≥ 1,0 x 10⁹/л та число тромбоцитів ≥ 20 x 10⁹/л, після чого відновіть лікування первинною початковою дозою. 3. У випадку рецидиву цитопенії повторіть Крок 1 та відновіть прийом препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС зменшеною дозою 100 мг один раз на день (при другому епізоді) або 80 мг один раз на день (при третьому епізоді). 4. Якщо цитопенія пов'язана з лейкозом, розгляньте можливість підвищення дози до 180 мг один раз на день.</p>
<p>* АЧН – абсолютне число нейтрофілів.</p>		

Негематологічні побічні реакції.

Якщо при застосуванні дазатинібу розвивається негематологічна побічна реакція помірного ступеня тяжкості (Ступень 2), лікування необхідно призупинити, доки побічна реакція не зникне або доки не повернеться до початкового стану. Якщо побічна реакція виникла вперше, лікування необхідно відновити з тієї ж самої дози, а якщо вона виникає не вперше, дозу треба зменшити. Якщо при застосуванні препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС розвивається негематологічна побічна реакція важкого ступеня (Ступінь 3 або 4), лікування треба призупинити, доки реакція не зникне або доки стан не покращиться. Після цього лікування можна відновити належним чином, застосовуючи зменшену дозу, яка залежить від первинної тяжкості реакції. А у пацієнтів з діагнозом легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) застосування препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС необхідно припинити назавжди.



Якщо необхідно, пацієнтам з ХМЛ у хронічній фазі, які отримують 100 мг один раз на день, рекомендується зменшення дози до 80 мг один раз на день з подальшим зменшенням, якщо треба, від 80 мг один раз на день до 50 мг один раз на день.

Дорослим пацієнтам з ХМЛ у прогресуючій стадії або Ph+ ГЛЛ, що отримують дозу 140 мг один раз на день рекомендується зменшення дози до 100 мг один раз на день з подальшим зменшенням, якщо треба, від 100 мг один раз на день до 80 мг один раз на день.

Пацієнти педіатричного профілю (віком < 18 років).

Препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС не рекомендується до застосування у дітей віком молодше 18 років через нестачу даних щодо безпеки та ефективності такого застосування.

Порушення функції печінки

Клінічні фармакокінетичні дослідження застосування доз дазатинібу від 70 до 100 мг у пацієнтів зі зниженою функцією печінки не проводилися. У пацієнтів з порушенням функції печінки помірного до важкого ступеня препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС необхідно застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Порушення функції нирок

Клінічні дослідження застосування дазатинібу у пацієнтів зі зниженою функцією нирок не проводилися (випробування виключали пацієнтів з концентрацією креатиніну у сироватці крові, що перевищувала у 1,5 разу верхню границю діапазону норми). Позаяк нирковий кліренс дазатинібу та його метаболітів становить менше 4%, зменшення загального кліренсу у пацієнтів з нирковою недостатністю не очікується.

Інструкції щодо особливостей поводження з лікарським засобом

Необхідно дотримуватися правил належного поводження з протираковими лікарськими засобами та їх утилізації. На цю тему опубліковано низку рекомендацій. Не існує спільної думки щодо того, чи всі запропоновані у рекомендаціях процедури є необхідними або належними.

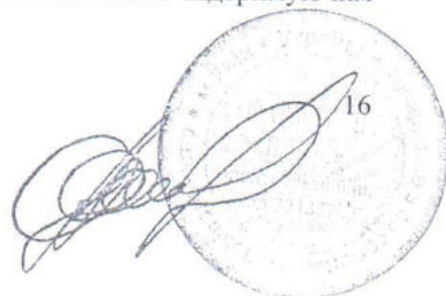
Таблетки препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС складаються з ядра таблетки (що містить діючу лікарську речовину), що оточена плівковим покриттям для того, щоб запобігти впливу діючої лікарської речовини на працівників аптек і лікарень. Однак якщо таблетки подрібнені чи поламані, працівники аптек і лікарень повинні застосовувати одноразові рукавички, призначені для роботи з препаратами хіміотерапії. Вагітні працівниці повинні уникати контакту з подрібненими та/або поламаними таблетками.

Діти.

Препарат ДАЗАТИНІБ-ЛВС не рекомендується до застосування у дітей віком молодше 18 років через нестачу даних щодо безпеки та ефективності такого застосування.

Передозування.

Для лікування підозрюваного передозування лікарського засобу прохання звернутися до лікаря. Досвід передозування дазатинібом в ході клінічних досліджень обмежений окремими випадками. Найбільша зареєстрована вжита доза становила 280 мг на день протягом одного тижня у двох пацієнтів, у яких спостерігалось суттєве зменшення числа тромбоцитів. Позаяк при застосуванні дазатинібу спостерігаються випадки тяжкої мієлосупресії (див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Побічні реакції»), за пацієнтами, які прийняли більше рекомендованої дози, необхідно уважно спостерігати для виявлення ознак мієлосупресії та забезпечувати їх належним підтримуючим лікуванням.



Побічні реакції.

Наведені нижче дані стосуються експозиції дазатинібу в усіх дозах, що вивчалися у клінічних дослідженнях із залученням 2712 пацієнтів, включаючи 324 пацієнта з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі та 2388 пацієнтів з ХМЛ у хронічній або пізній фазі або з Rh+ ГЛЛ з непереносимістю або резистентністю до іматинібу. Середня тривалість лікування серед 2712 пацієнтів, які отримували дазатиніб, становила 19,2 місяців (діапазон: від 0 до 93,2 місяця).

У більшості пацієнтів, які отримували дазатиніб, в якийсь час спостерігалися побічні явища. Більшість випадків були легкого до помірного ступеня тяжкості. Побічні явища, що виникли у 798 (29,4%) із числа всіх 2712 пацієнтів, які отримували дазатиніб, призвели до припинення лікування. У дослідженні фази III з наступним періодом спостереження протягом не менше 60 місяців серед 258 пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі серйозні побічні явища, незалежно від зв'язку з лікуванням дазатинібом, були зареєстровані у 35% пацієнтів, які отримували дазатиніб. Загалом лікування призупинили у 69% пацієнтів, а у 37% дозу було зменшено.

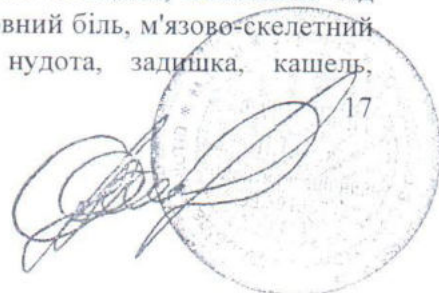
Лікування дазатинібом було припинено внаслідок токсичної дії препарату дослідження у 14% пацієнтів, які отримували дазатиніб, з наступним періодом спостереження не менше 60 місяців. Причинами такого припинення були тромбоцитопенія, лейкопенія, плевральний випіт, коліт, підвищення рівня креатинкінази, перикардіальний випіт, подовження інтервалу QTc, біль в грудях, неврит зорового нерва, легенева гіпертензія, задишка, плеврит, пневмоторакс, гострий інфаркт міокарда, дискомфорт у животі, коліт, діарея, периферичний набряк і гостра ниркова недостатність. У когорті 1618 пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі, які отримували дазатиніб, у 329 (20,3%) пацієнтів спостерігалися побічні реакції, що спричинили необхідність припинення лікування, а серед 1094 пацієнтів з пізньою стадією захворювання (включаючи Rh+ ГЛЛ), які отримували дазатиніб, побічні реакції, що спричинили необхідність припинення лікування, були зареєстровані у 191 (17,5%) пацієнта.

У дослідженні фази III, присвяченому оптимізації дози, у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі з резистентністю або непереносимістю попереднього лікування іматинібом при мінімальному періоді наступного спостереження 84 місяці частота випадків припинення лікування через побічні реакції у пацієнтів, які отримували 100 мг один раз на день, становила 21%.

Середній час до початку виникнення плеврального випоту 1-го або 2-го ступеня тяжкості становив 114 тижнів (діапазон: 4-299 тижнів). Менше 3% випадків плеврального випоту були 3-го або 4-го ступеня тяжкості. При належній медичній допомозі 58 пацієнтів (80% всіх, у кого спостерігався плевральний випіт) були здатні продовжити лікування дазатинібом (див. розділ «Особливі заходи з безпеки»).

При мінімальному періоді наступного спостереження 60 місяців найчастішими побічними явищами, що реєструвалися у пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, які отримували дазатиніб, були затримка рідини (включаючи плевральний випіт, набряк поверхневих тканин, легенева гіпертензія, генералізований набряк, перикардіальний випіт, застійну серцеву недостатність/дисфункцію серця, набряк легенів), діарея, інфекція (в тому числі бактеріальна, вірусна, грибова і не зазначена), інфекція/запалення верхніх дихальних шляхів, м'язово-скелетний біль, головний біль, кашель, пірексія та біль у животі.

При мінімальному періоді 84 місяці наступного спостереження у 165 пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі з резистентністю до іматинібу або з його непереносимістю, які отримували рекомендовану дозу препарату 100 мг один раз на день, найчастішими побічними явищами, незалежно від причинного зв'язку або тяжкості, були діарея, затримка рідини, головний біль, м'язово-скелетний біль, кровотеча, пірексія, втома, інфекція, шкірний висип, нудота, задишка, кашель,



17

інфекція/запалення верхніх дихальних шляхів, блювання, біль, біль у животі, артралгія, міалгія, свербіж і закріп.

Побічні реакції на лікарський засіб, що спостерігалися в ході клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували дазатиніб.

Пацієнти з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі.

У дослідженні фази III у пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі середня тривалість лікування становила 60 місяців в обох групах лікування (діапазон: від менше 1 місяця до 73 місяців в групі прийому дазатинібу та менше 1 місяця до 75 місяців в групі прийому іматинібу); середня щоденна доза становила 99 мг та 400 мг відповідно.

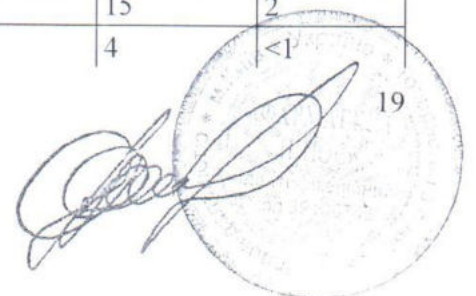
Всі побічні явища, які виникли в період лікування (за винятком відхилень результатів лабораторних досліджень), незалежно від зв'язку з препаратом дослідження, і які спостерігалися принаймні у 5% пацієнтів, зазначені у таблиці 1.

Сумарно 26 (10%) пацієнтів, які отримували дазатиніб, померли (11 від інфекцій та 2 від інфаркту міокарда), а в групі прийому іматинібу померли 26 пацієнтів (10%) (в тому числі 1 від інфаркту міокарда, 1 від пневмонії, 1 від смертельної кровотечі під час прогресування захворювання та 2 з невідомої причини/погіршення клінічного і загального функціонального стану).

Таблиця 1. Побічні явища, зареєстровані у $\geq 5\%$ пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі. За період наступного спостереження 60 місяців.

КЛАС СИСТЕМ ТА ОРГАНІВ/ Термін переважного застосування	Дазатиніб 100 мг один раз на день (n = 258)		Іматиніб 400 мг один раз на день (n = 258)	
	Всі ступені тяжкості	Ступінь 3 або 4	Всі ступені тяжкості	Ступінь 3 або 4
	Кількість пацієнтів в процентах, %			
Будь-яке побічне явище	95	27	95	24
ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ТА УРАЖЕННЯ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ				
Набряк обличчя	12	0	38	0
Пірексія	23	1	20	<1
Втома	16	<1	16	0
Біль	16	1	15	<1
Астенія	16	0	14	1
Периферичний набряк	9	0	13	<1
Біль у грудях	11	0	5	0
Генералізований набряк	5	0	9	0
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ				
Діарея	40	2	35	2
Нудота	15	0	29	0
Біль у животі	22	1	17	<1
Блювання	17	<1	21	<1

Диспепсія	11	0	12	0
Гастрит	10	<1	7	0
Запалення слизової (в тому числі мукозит/стоматит)	9	<1	5	0
Закреп	8	0	3	0
Розтягнення живота	6	0	4	0
Асцит*	0	0	<1	0
ІНФЕКЦІЇ ТА ІНВАЗІЇ				
Інфекція/запалення верхніх дихальних шляхів	38	1	38	1
Інфекція (в тому числі бактеріальна, вірусна, грибова і не зазначена)	40	4	30	3
Інфекційний ентероколіт	11	0	6	<1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ І СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ				
М'язово-скелетний біль	31	<1	34	<1
Спазми м'язів	5	0	24	<1
Міалгія	14	<1	16	0
Артралгія	14	0	16	<1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ ТА ПІДШКІРНОЇ ТКАНИНИ				
Висип ^a	20	0	23	2
Свербіж	7	0	9	<1
Дерматит, включаючи екзему	4	0	7	0
Порушення пігментації	2	0	7	0
Акне	6	0	2	0
Гіпергідроз	2	0	5	0
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ, ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА СЕРЕДОСТІННЯ				
Кашель	27	<1	11	0
Плевральний випіт	29	3	1	0
Задишка	16	2	6	0
Легенева гіпертензія	5	1	<1	0
Набряк легенів*	1	0	0	0
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ				
Головний біль	23	0	18	<1
Невропатія (включаючи периферичну)	10	<1	8	<1
Запаморочення	11	<1	7	<1
СУДИННІ РОЗЛАДИ				
Кровотеча	19	2	18	2
Інші різновиди кровотечі ^b	14	<1	15	2
Шлунково-кишкова кровотеча	5	1	4	<1



19

Кровотеча в ЦНС*	1	<1	<1	<1
Гіпертензія	11	<1	8	<1
ВІДХИЛЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ				
Збільшена маса тіла	10	2	13	3
СЕРЦЕВІ РОЗЛАДИ				
Застійна серцева недостатність/дисфункція серця ^В , *	4	1	2	1
Перикардіальний випіт	5	1	2	0
ПСИХІАТРИЧНІ РОЗЛАДИ				
Безсоння	8	0	6	0
Депресія	2	0	5	<1
ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ І ТРАВЛЕННЯ				
Порушення апетиту	9	0	5	0
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОРГАНІВ ЗОРУ				
Кон'юнктивіт	4	0	7	0
^а Включає еритему, мультиформну еритему, теплову висипку, висип, еритематозний висип, генералізований висип, макулярний висип, папульозний висип, гнійничковий висип, відшарування шкіри і везикулярний висип. ^б Включає крововилив під кон'юнктиву, вушний крововилив, екхімоз, носову кровотечу, крововилив в око, кровотечу ясен, гематому, гематурію, кровохаркання, кровотечу, крововилив підшкірний, внутрішньочеревну гематому, менорагію, метрорагію, петехію, крововилив у склеру, ^В Включає серцеву недостатність, гостру серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, кардіоміопатію, діастолічну дисфункцію, знижену фракцію викиду і дисфункцію лівого * Побічні явища особливого значення з частотою випадків < 5%.				

Пацієнти з ХМЛ або з Rh+ ГЛЛ з непереносимістю або резистентністю до іматинібу.

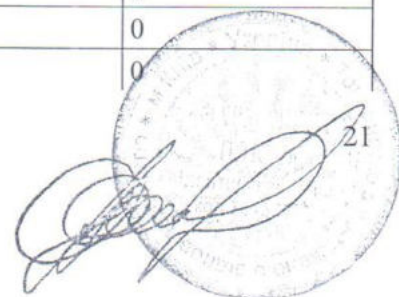
Всі побічні явища, які виникли в період лікування (за винятком відхилень результатів лабораторних досліджень), незалежно від зв'язку з препаратом дослідження, і які спостерігалися принаймні у 5% пацієнтів, які отримували дазатиніб в рекомендованій дозі 100 мг один раз на день в ході клінічного дослідження фази III на пацієнтах з ХМЛ у хронічній фазі з непереносимістю або резистентністю до іматинібу, зазначені у таблиці 2.

У дослідженні фази III, присвяченому оптимізації дози у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі з непереносимістю або резистентністю до іматинібу, середня сумарна тривалість терапії із застосуванням дози 100 мг один раз на день становила 30 місяців (діапазон: від 1 до 93 місяців).

Таблиця 2. Побічні явища, зареєстровані у $\geq 5\%$ пацієнтів, які отримували препарат в дозі 100 мг один раз на день в ході клінічних досліджень ХМЛ у хронічній фазі з непереносимістю або резистентністю до іматинібу. За період наступного спостереження 84 місяці.

КЛАС СИСТЕМ ТА ОРГАНІВ/ Термін переважного застосування	Фаза III
	100 мг ОДИН РАЗ НА ДЕНЬ
	n = 165
	Кількість пацієнтів в процентах, %

	Всі ступені тяжкості	Ступінь 3 або 4
ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ТА УРАЖЕННЯ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ		
Набряк поверхневих тканин ^а	26	1
Втома	37	4
Біль	27	1
Пірексія	21	1
Біль у грудях	17	2
Астенія	9	1
Озноб	7	0
Генералізований набряк	5	1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ		
Діарея	42	4
Біль у животі	24	2
Нудота	22	1
Закреп	18	2
Блювання	14	1
Розтягнення живота	12	0
Запалення слизової (в тому числі мукозит/стоматит)	10	0
Диспепсія	8	0
Асцит ^б	1	0
ІНФЕКЦІЇ ТА ІНВАЗІЇ		
Інфекція (в тому числі бактеріальна, вірусна, грибова і не зазначена)	48	6
Інфекція/запалення верхніх дихальних шляхів	43	1
Пневмонія (в тому числі бактеріальна, вірусна та грибова)	13	5
Інфекційний ентероколіт	7	2
Герпесвірусна інфекція	5	1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ І СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ		
М'язово-скелетний біль	48	3
Артралгія	30	2
Міалгія	17	0
Спазми м'язів	6	0
Артрит	5	0
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ ТА ПІДШКІРНОЇ ТКАНИНИ		
Шкірний висип	33	2
Свербіж	17	1
Гіпергідроз	10	0
Алопеція	8	0



Сухість шкіри	6	0
Акне	5	0
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ, ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА СЕРЕДОСТІННЯ		
Задишка	34	2
Кашель	34	1
Плевральний випіт	28	5
Набряк легенів ^б	1	0
Легенева гіпертензія ^б	2	1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ		
Головний біль	48	1
Запаморочення	16	2
Невропатія (включаючи периферичну невропатію)	14	1
СУДИННІ РОЗЛАДИ		
Кровотеча	27	3
Шлунково-кишкова кровотеча	6	1
Кровотеча в ЦНС	0	0
Гіпертензія	9	0
Припливи	6	0
ВІДХИЛЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ		
Збільшена маса тіла	11	1
Зменшена маса тіла	8	0
СЕРЦЕВІ РОЗЛАДИ		
Аритмія (в тому числі тахікардія)	8	0
Прискорене серцебиття	8	0
Застійна серцева недостатність/дисфункція серця ^{б,в}	2	1
Перикардіальний випіт ^б	3	1
ПСИХІАТРИЧНІ РОЗЛАДИ		
Безсоння	12	0
Депресія	11	1
Тривожність	5	0
ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ І ТРАВЛЕННЯ		
Порушення апетиту	10	0
Гіперурикемія	5	1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОРГАНІВ ЗОРУ		
Розлади зору	7	0
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НИРОК ТА СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ		
Часте сечовипускання	7	1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ		



Гіперчутливість (в тому числі вузлувата еритема)	5	1
--	---	---

^a набряк поверхневих тканин є груповим терміном, що складається з набряку обличчя, інших набряків поверхневих тканин і периферичного набряку.

^b Побічні явища особливого значення з частотою випадків < 5%.

^v Включає дисфункцію шлуночків, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, кардіоміопатію, застійну кардіоміопатію, діастолічну дисфункцію, знижену фракцію частки викиду і шлуночкову недостатність.

Існують довгострокові сумарні дані безпеки препарату в дозі 100 мг один раз на день, накопичені за період наступного спостереження тривалістю щонайменше 84 місяці. Через дозвіл переходу на прийом 100 мг один раз на день в інших трьох групах випробування результати щодо безпеки у цих групах лікування схожі з даними, отриманими при застосуванні дози 100 мг один раз на день. Побічні явища (всіх ступенів тяжкості), що продовжували виникати у пацієнтів, які лікувалися за схемою 100 мг один раз на день, на 2-й та 7-й рік включали таке: загальну затримку рідини (34% у порівнянні з 48%), плевральний випіт (18% у порівнянні з 28%) та набряк поверхневих тканин (18% у порівнянні з 22%). У пацієнтів, які отримували дозу 100 мг один раз на день, частота випадків плеврального випоту 3-го та 4-го ступеня тяжкості на 2-й та 7-й рік становила 2% та 5% відповідно. У присвяченому оптимізації дози дослідженні фази III з випробуванням схеми одноразового на день застосування дазатинібу (140 мг один раз на день) у пацієнтів із захворюваннями у пізній фазі з непереносимістю або резистентністю до іматинібу середня тривалість лікування становила 13,62 місяця (діапазон: 0,03-31,15 місяця) у пацієнтів з ХМЛ у фазі прискорення, 3,19 місяця (діапазон: від 0,03 до 27,73 місяця) у пацієнтів з ХМЛ у фазі бластного кризу за мієлоїдним типом, 3,55 місяця (діапазон: від 0,10 до 22,08 місяця) у пацієнтів з ХМЛ у фазі бластного кризу за лімфоїдним типом та 2,99 місяця (діапазон: від 0,16 до 23,46 місяця) у пацієнтів з Ph+ ГЛЛ.

Таблиця 3. Побічні явища, зареєстровані у $\geq 5\%$ пацієнтів, які отримували препарат в дозі 140 мг на день в ході клінічних досліджень ХМЛ у пізній фазі та Ph+ ГЛЛ з непереносимістю або резистентністю до іматинібу.

КЛАС СИСТЕМ ТА ОРГАНІВ/ Термін переважного застосування	Фаза III	
	140 мг один раз на день	
	n = 304	
	Кількість пацієнтів в процентах, %	
	Всі ступені тяжкості	Ступінь 3 або 4
ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ТА УРАЖЕННЯ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ		
Набряк поверхневих тканин ^a	25	<1
Пірексія	39	3
Втома	29	5
Біль	24	2
Астенія	13	3
Біль у грудях	13	1
Генералізований набряк ^b	3	<1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ		
Діарея	44	6

Нудота	34	2
Блювання	28	1
Біль у животі	20	4
Запалення слизової (в тому числі мукозит/стоматит)	17	1
Закреп	15	1
Диспепсія	9	0
Асцит ^б	<1	<1
ІНФЕКЦІЇ ТА ІНВАЗІЇ		
Інфекція	46	14
Інфекція/запалення верхніх дихальних шляхів	26	1
Пневмонія (в тому числі бактеріальна, вірусна та грибова)	17	9
Сепсис (в тому числі з летальним	6	4
Інфекційний ентероколіт	5	1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ І СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ		
М'язово-скелетний біль	38	7
Артралгія	20	2
Міалгія	11	1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ ТА ПІДШКІРНОЇ ТКАНИНИ		
Шкірний висип	27	1
Гіпергідроз	9	0
Свербіж	10	0
Сухість шкіри	6	0
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ, ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА СЕРЕДОСТІННЯ		
Задишка	28	6
Кашель	29	0
Плевральний випіт	28	8
Інфільтрація легенів	5	2
Набряк легенів ^б	2	1
Легенева гіпертензія ^б	1	1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ		
Головний біль	37	4
Невропатія (включаючи периферичну невропатію)	14	1
Запаморочення	9	1
СУДИННІ РОЗЛАДИ		

24

Кровотеча	44	13
Шлунково-кишкова кровотеча	17	9
Кровотеча в ЦНС ^б	5	1
Гіпертензія	8	1
Гіпотензія	6	2
ВІДХИЛЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ		
Зменшена маса тіла	17	1
Збільшена маса тіла	11	1
СЕРЦЕВІ РОЗЛАДИ		
Аритмія (в тому числі тахікардія)	13	1
Застійна серцева недостатність/ дисфункція серця ^{б,в}	3	1
Перикардіальний випіт ^б	2	1
ПСИХІАТРИЧНІ РОЗЛАДИ		
Депресія	8	0
Безсоння	6	0
Тривожність	6	1
ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ І ТРАВЛЕННЯ		
Порушення апетиту	17	1
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НИРОК ТА СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ		
Ниркова недостатність	6	5
ПОРУШЕННЯ З БОКУ СИСТЕМИ КРОВІ ТА ЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ		
Фебрильна нейтропенія	12	12
ТРАВМИ, ОТРУЄННЯ ТА УСКЛАДНЕННЯ ВНАСЛІДОК ПРОВЕДЕННЯ ПРОЦЕДУР ОБСТЕЖЕННЯ		
Контузія	6	<1

^а набряк поверхневих тканин є груповим терміном, що складається з набряку обличчя, інших набряків поверхневих тканин і периферичного набряку.

^б Побічні явища особливого значення з частотою випадків < 5%.

^в Включає дисфункцію шлуночків, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, кардіоміопатію, застійну кардіоміопатію, діастолічну дисфункцію, знижену фракцію викиду і шлуночкову недостатність.

Побічні реакції на лікарський засіб в ході клінічних досліджень, що зустрічалися менш часто (з частотою випадків реакцій всіх ступенів тяжкості < 5%) і спостерігалися в ході клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували дазатиніб.

Нижче наведені інші побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів в ході клінічних досліджень дазатинібу (n = 2712), незалежно від зв'язку з лікуванням або від схеми лікування, з частотою менше 5%, якщо не зазначено інше. Ці реакції представлені за категорією частоти випадків. Часті реакції – це такі, що виникають у $\geq 1\%$ пацієнтів, нечасті реакції – з частотою випадків від 0,1% до

< 1% пацієнтів, а рідкі реакції – що виникають у менше 0,1% пацієнтів. Ці явища наведені за своєю клінічною важливістю.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: часто – мієлосупресія (в тому числі анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія); нечасто – коагулопатія, лімфаденопатія, лімфопенія; рідко – чиста червоноклітинна аплазія, звапнення у селезінці.

Серцеві розлади: часто – стенокардія, кардіомегалія, інфаркт міокарда (в тому числі з летальним кінцем); нечасто – подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, перикардит, шлуночкова аритмія (в тому числі шлуночкова тахікардія), гострий коронарний синдром, міокардит при легеневому серці, аномальний зубець T на електрокардіограмі, підвищений рівень тропонінів, зупинка серця, ішемічна хвороба серця; рідко – атеросклероз коронарних артерій, рестриктивна кардіоміопатія, подовження інтервалу PR на електрокардіограмі, плевроперикардит.

Вроджені, сімейні і генетичні розлади: рідко – порокератоз.

Порушення з боку вуха та лабіринту: часто – шум у вухах, вертиго, втрата слуху.

Порушення з боку ендокринної системи: часто – гіпотиреоз; нечасто: гіпертиреоз, тиреоїдит.

Порушення з боку органів зору: часто – кон'юнктивіт, сухість очей, порушення зору; нечасто – зниження гостроти зору, посилена сльозотеча; рідко – птеригій, розлад судин сітківки, фотофобія.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: часто – дисфагія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, коліт (в тому числі нейтропенічний коліт), порушення з боку м'яких тканин порожнини рота; нечасто – анальна тріщина, езофагіт, анальний свищ, виразка у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, панкреатит, кишкова непрохідність; рідко – гастроентеропатія з втратою білку, вольвулюс, гострий панкреатит.

Загальні порушення та ураження в місці введення: часто – нездужання, набряк обличчя (> 5%), інші види набряку поверхневих тканин; рідко – порушення ходи.

Порушення з боку печінки, жовчовивідних шляхів та жовчного міхура: нечасто – холецистит, холестаза, гепатит; рідко – набута дилатація внутрішньопечінкових жовчних проток.

Порушення з боку імунної системи: рідко – анафілактична реакція.

Інфекції та інвазії: рідко – сіалоаденіт.

Травми, отруєння та ускладнення внаслідок проведення процедур обстеження: рідко – епікондиліт.

Відхилення результатів обстеження: нечасто – підвищений рівень креатинфосфокінази в крові, підвищений рівень гамаглутамілтрансферази; рідко – позитивний результат тесту на *Clostridium*, позитивний результат тесту на вірус Коксакі, підвищений рівень РНК гепатиту С, відхилення від норми результату тесту на агрегацію тромбоцитів, підвищений рівень хлоридів в крові.

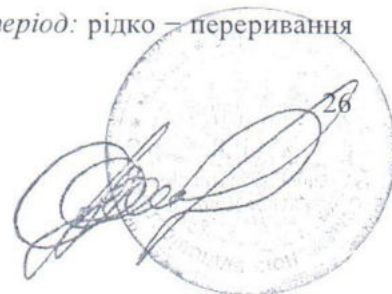
Порушення метаболізму і травлення: часто – дегідратація; нечасто – гіпоальбумінемія, цукровий діабет, синдром лізису пухлини, гіперхолестеринемія.

Порушення з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини: часто – м'язова слабкість, скованість м'язів і суглобів; нечасто – тендиніт, рабдоміоліз, запалення м'язів, остеонекроз; рідко: хондрокальциноз, остеохондроз, подагричний тофус.

Неоплазми доброякісні, злоякісні та не зазначені: рідко – папілома ротової порожнини.

Порушення з боку нервової системи: часто – дисгевзія, синкопе, амнезія, тремор, конвульсії, сонливість; нечасто – порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака, порушення рівноваги, атаксія; рідко – парез лицевого нерва, інфаркт мозочка, деменція, синдром оборотної задньої енцефалопатії, неврит зорового нерва, стеноз сонної артерії.

Порушення у період вагітності, у післяпологовий та перинатальний період: рідко – переривання вагітності.



Психіатричні розлади: часто – сплутаність свідомості, афективна лабільність; нечасто – зниження лібідо; рідко – гіпоманія, сезонний афективний розлад.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: нечасто – протеїнурія, порушення функції нирок; рідко – нефрокальциноз, дивертикул сечового міхура, гломерулонефрит.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози: часто – гінекомастія; нечасто – порушення менструального циклу; рідко – орхіт неінфекційний, вагінальний пролапс.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – астма, інфільтрація легенів, дисфонія, пневмоніт; нечасто – бронхоспазм, гострий респіраторний дистрес-синдром (в тому числі з летальним кінцем), легенева емболія, дискомфорт у ротоглотці; рідко – легенева артеріальна гіпертензія, викривлення носової перегородки, риніт гіпертрофічний, рефлюкс-ларингіт, перфорація носової перегородки.

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини: часто – кропив'янка, виразка на шкірі, фоточутливість; нечасто – бульозні захворювання, ураження нігтів, нейтрофільний дерматоз, долонно-підшовний синдром еритродізестезії, панікуліт, захворювання волосся; рідко – астеатоз, лейкоцитокластичний васкуліт, фіброз шкіри.

Судинні розлади: часто – тромбофлебіт; нечасто – тромбоз глибоких вен, тромбоз, атеросклероз; рідко – сітчасте ліведо, оклюзійне ураження периферичних артерій, оклюзійне ураження артерій, емболія, церебральний атеросклероз.

Відхилення від норми результатів гематологічного та біохімічного аналізу.

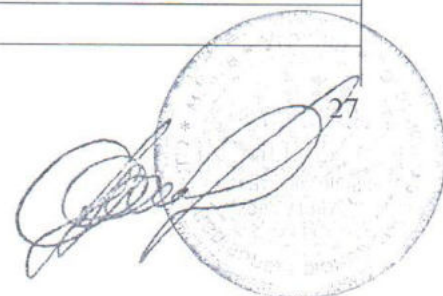
В усіх дослідженнях спостерігалися часті випадки мієлосупресії. Разом з тим, частота нейтропенії 3-го або 4-го ступеня тяжкості, як і тромбоцитопенії та анемії, була більшою у пацієнтів с ХМЛ у пізній фазі або з Rh+ ГЛЛ, ніж у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі. Більшість пацієнтів продовжували лікування, а подальше прогресування мієлосупресії у них не спостерігалось.

Пацієнти з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі.

Дані відхилення від норми результатів лабораторного дослідження у пацієнтів, які отримували дазатиніб в ході клінічного дослідження фази III на когорті пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ, наведені у таблиці 4. Мієлосупресія рідше спостерігалася у пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, ніж у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі з резистентністю до раніше застосованої терапії іматинібом або з її непереносимістю. У пацієнтів, які отримували дазатиніб і у яких спостерігалася мієлосупресія 3-го або 4-го ступеня тяжкості, відновлення стану зазвичай відбувалося після короткотривалого призупинення застосування препарату та/або зменшення його дози, а у 2,3% пацієнтів лікування було припинене назавжди через виникнення спричиненого лікуванням токсичного впливу на гематологічні параметри.

Таблиця 4. Відхилення від норми результатів лабораторного аналізу 3-го або 4-го ступеня тяжкості за класифікацією СТС у пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі. За період наступного спостереження тривалістю 60 місяців.

	Дазатиніб (n = 258)	Іматиніб (n = 258)
Кількість пацієнтів в процентах, %		
Гематологічні параметри		
Нейтропенія	29	24
Тромбоцитопенія	22	14
Анемія	13	9
Біохімічні параметри		



Підвищений рівень лужної фосфатази	1	0
Гіперурикемія	4	1
Гіпофосфатемія	7	31
Гіпокаліємія	0	3
Гіпокальціємія	4	3
Гіпомагніємія	<1	2
Гіпонатріємія	3	2
Підвищений рівень СГПТ (АЛТ)	<1	2
Підвищений рівень СГОТ (АСТ)	<1	1
Підвищений рівень білірубину	1	0
Підвищений рівень	1	1

Ступені тяжкості за класифікацією СТС: нейтропенія (ступінь 3: $\geq 0,5$ - $<1,0 \times 10^9$ /л; ступінь 4: $< 0,5 \times 10^9$ /л); тромбоцитопенія (ступінь 3: ≥ 25 - $< 50 \times 10^9$ /L; ступінь 4: $< 25 \times 10^9$ /L); анемія (гемоглобін, ступінь 3: ≥ 65 - < 80 г/л; ступінь 4: < 65 г/л); підвищений рівень креатиніну [ступінь 3: > 3 -6 x верхня границя діапазону норми (ВГН), ступінь 4: > 6 x ВГН]; підвищений рівень білірубину (ступінь 3: > 3 -10 x ВГН; ступінь 4: > 10 x ВГН); підвищений рівень СГОТ або СГПТ (ступінь 3: > 5 -20 x ВГН; ступінь 4: > 20 x ВГН); гіпокальціємія (ступінь 3 $< 7,0$ -6,0 мг/дл, ступінь 4: $< 6,0$ мг/дл); гіпофосфатемія (ступінь 3: $< 2,0$ -1,0 мг/дл, ступінь 4: $< 1,0$ мг/дл); гіпокаліємія (ступінь 3: $< 3,0$ -2,5 ммоль/л, ступінь 4: $< 2,5$ ммоль/л).

Пацієнти з ХМЛ або з Rh+ ГЛЛ з непереносимістю або резистентністю до іматинібу.

Дані відхилення від норми результатів лабораторного дослідження у пацієнтів, які отримували дазатиніб в ході клінічних досліджень, наведені у таблиці 5, що стосується ХМЛ у хронічній або пізній фазі та Rh+ ГЛЛ з непереносимістю або резистентністю до іматинібу.

У пацієнтів, у яких спостерігалася тяжка мієлосупресія, відновлення стану зазвичай відбувалося після короткотривалого призупинення застосування препарату та/або зменшення його дози. В окремих випадках необхідно було припинити лікування назавжди.

Підвищення рівнів трансаміназ або білірубину спостерігалася при усіх фазах захворювання, але були частішими у пацієнтів з пізньою стадією захворювання. Кількість пацієнтів, у яких одночасно спостерігалася значуще підвищення трьох або більше показників рівня трансаміназ або білірубину, що свідчило про наявність гепатотоксичності, була такою: 4 пацієнти із захворюванням у хронічній фазі; 13 пацієнтів із захворюванням у фазі прискорення; 13 пацієнтів із захворюванням у фазі бластного кризу за мієлоїдним типом; 7 пацієнтів із захворюванням у фазі бластного кризу за лімфоїдним типом. У більшості випадків застосовувалося зниження дози або припинення прийому препарату. Одному пацієнтові знадобилося припинення лікування через відхилення від норми результатів печінкових проб. Хоча причинний зв'язок з лікуванням встановлено не було, необхідно уважно стежити за можливим відхиленням результатів печінкових проб в ході лікування і розглядати питання щодо припинення прийому препарату ДАЗАТИНІБ-ЛВС.

Гіпокальціємія.

Протягом цього періоду гіпокальціємія спостерігалася принаймні один раз у 48-76% пацієнтів. Відхилення від норми 3-го чи 4-го ступеня тяжкості були зареєстровані у 2%, 7%, 16%, 13% та 9%

28

пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі (n = 1150), з ХМЛ у фазі прискорення (n = 502), з ХМЛ у фазі бластного кризу за мієлоїдним типом (n = 280), з ХМЛ у фазі бластного кризу за лімфоїдним типом (n = 115) та з Ph+ ГЛЛ (n = 135) відповідно. Кількісний показник у відсотках пацієнтів з гіпокальціємією, які отримували препарати кальцію, становив 7% пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі, 16% з ХМЛ у фазі прискорення, 28% з ХМЛ у фазі бластного кризу за мієлоїдним типом, 20% з ХМЛ у фазі бластного кризу за лімфоїдним типом та 20% з Ph+ ГЛЛ.

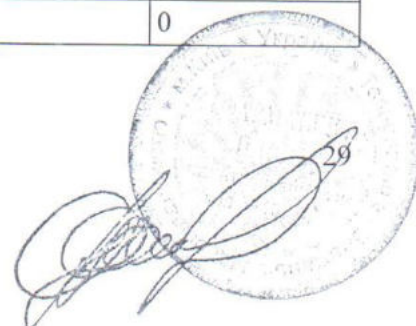
Гіпофосфатемія.

Протягом цього періоду гіпофосфатемія спостерігалася принаймні один раз у 41-50% пацієнтів. Відхилення від норми 3-го чи 4-го ступеня тяжкості були зареєстровані у 10%, 13%, 20%, 19% та 21% пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі (n = 1150), з ХМЛ у фазі прискорення (n = 502), з ХМЛ у фазі бластного кризу за мієлоїдним типом (n = 280), з ХМЛ у фазі бластного кризу за лімфоїдним типом (n = 115) та з Ph+ ГЛЛ (n = 135) відповідно.

У рандомізованому дослідженні фази II частота випадків нейтропенії, тромбоцитопенії та анемії 3-го або 4-го ступеня тяжкості в групі прийому дазатинібу становила 63%, 57% та 20% відповідно, а в групі прийому іматинібу – 39%, 14% та 8% відповідно. Частота випадків гіпокальціємії 3-го або 4-го ступеня тяжкості в групі прийому дазатинібу становила 5%, а в групі прийому іматинібу – 0%.

Таблиця 5. Відхилення від норми результатів лабораторного аналізу 3-го або 4-го ступеня тяжкості за класифікацією СТС, зареєстровані в ході клінічних досліджень ХМЛ: пацієнти з ХМЛ у хронічній фазі, ХМЛ у пізній фазі або з Ph+ ГЛЛ з резистентністю до лікування іматинібом або з непереносимістю такого лікування^а.

	Хронічна фаза ^б n = 165	Пізня фаза ^в n = 157	Фаза мієлоїдного бластного кризу ^в n = 74	Фаза лімфоїдного бластного кризу ^в n = 33	Ph+ ГЛЛ ^в n = 40
Кількість пацієнтів в процентах, %					
Гематологічні параметри*					
Нейтропенія	35	58	77	79	67
Тромбоцитопенія	23	63	78	85	72
Анемія	13	47	74	52	36
Біохімічні параметри					
Гіпофосфатемія	10	13	12	18	16
Гіпокаліємія	2	7	11	15	8
Гіпокальціємія	<1	4	9	12	5
Підвищений рівень СГПТ (АЛТ)	0	2	5	3	8
Підвищений рівень СГОТ (АСТ)	<1	0	4	3	3
Підвищений рівень	<1	1	3	6	3
Підвищений рівень	0	2	8	0	0



- ^a Результати дослідження фази III з оптимізації дози, що зареєстровані на 2-й рік наступного спостереження.
- ^b Результати дослідження CA180-034 при застосуванні рекомендованої початкової дози 100 мг один раз на день.
- ^b Результати дослідження CA180-035 при застосуванні рекомендованої початкової дози 140 мг один раз на день.

Побічні реакції на лікарський засіб, зареєстровані протягом післяреєстраційного періоду.

Нижче наведені інші побічні реакції, що спостерігалися в ході застосування дазатинібу протягом періоду після його реєстрації. Позаяк повідомлення про ці реакції були спонтанними і стосувалися популяції непевного масштабу, не завжди можливо надійно оцінити їх частоту або встановити причинний зв'язок з експозицією цьому лікарському засобу.

Інфекції та інвазії	Реактивація вірусу гепатиту В
Серцеві розлади	Фібриляція передсердь/тріпотіння передсердь ^a
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Інтерстиціальне захворювання легень, легенева артеріальна гіпертензія ^b
Порушення у період вагітності	Ускладнення з боку плоду (в тому числі синдром набряку у новонароджених і вади розвитку плоду)
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Синдром Стівенса-Джонсона ^a
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Нефротичний синдром
Судинні розлади	Тромботична мікроангіопатія (ТМА)

^a У більшості випадків спостерігалось у пацієнтів похилого віку або у пацієнтів з чинниками, що перешкоджали отриманню правильних результатів, включаючи серйозні основні або одночасно присутні серцеві чи серцево-судинні патології або інші серйозні супутні захворювання (такі як тяжка інфекція/сепсис, порушення балансу електролітів).

^b Деякі пацієнти з ЛАГ, що спостерігалась в ході лікування дазатинібом, приймали одночасно інші лікарські засоби або крім основного злжкісного захворювання, мали супутні патології.

^a В ході застосування препарату протягом післяреєстраційного періоду повідомлялося про окремі випадки синдрому Стівенса-Джонсона. Неможливо було визначити, чи ці слизово-шкірні побічні реакції були безпосереднім чином пов'язані з прийомом дазатинібу або із одночасним застосуванням інших лікарських засобів.

Термін придатності.

24 місяці.

Умови зберігання.

Зберігати при кімнатній температурі (15 °C – 30 °C).



Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістера в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Апотекс Інк./

Apotex Inc.

Заявник.

ТОВ ЛВ Систем Сервіс/

LLC LV System Service

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Головний офіс, 150 Сігнет Драйв, Торонто, Онтаріо, М9Л 1Т9, Канада/

Head office, 150 Signet Drive, Toronto, ON, M9L 1T9, Canada

Місцезнаходження заявника.

вул. Мієра 93-27, Рига, ЛВ-1013, Латвія

Miera str., 97-23, Riga, LV-1013, Latvia/

Дата останнього перегляду.

