

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

Дазатиніб-Bista (Dasatinib-Vista)

Склад:

діюча речовина: дазатиніб;

1 таблетка містить дазатинібу безводного 20 мг або 50 мг, або 70 мг, або 140 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна;

гідроксипропілцелюлоза; натрію кроскармелоза; магнію стеарат;

оболонка «Opadry II white»: гіпромелоза; лактоза, моногідрат; титану діоксид (E 171); триацетин.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

20 мг: білі або майже білі двоопуклі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою; гравірування D7SB нанесено з одного боку таблетки, 20 – з іншого;

50 мг: білі або майже білі двоопуклі овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою; гравірування D7SB нанесено з одного боку таблетки, 50 – з іншого;

70 мг: білі або майже білі двоопуклі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою; гравірування D7SB нанесено з одного боку таблетки, 70 – з іншого;

140 мг: білі або майже білі двоопуклі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою; гравірування D7SB нанесено з одного боку таблетки, 140 – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код ATX L01X E06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дазатиніб знижує дію BCR-ABL кінази та кіназ сімейства SRC разом з іншими відібраними онкогенними кіназами, включаючи рецепторні тирозинкінази, ефрін (EPH) рецепторні кінази та рецептор PDGFβ. Дазатиніб є сильнодіючим, субнаномолярним інгібітором BCR-ABL кінази, впливаючи при концентрації 0,6–0,8 нмоль. Він пов'язується з неактивними та активними констеляціями BCR-ABL ензиму.

В умовах *in vitro* дазатиніб проявляв активність у лейкозних клітинних лініях як чутливих, так і резистентних до іматинібу. Ці доклінічні дослідження показують, що дазатиніб може подолати резистивність до іматинібу, виходячи з гіперекспресії BCR-ABL, мутацій домену кінази BCR-ABL, активації альтернативних сигнальних шляхів з участю кіназ сімейства SRC (LYN, HCK), а також гіперекспресії гена множинної лікарської резистентності. Окрім того, дазатиніб знижує дію кіназ сімейства SRC при субнаномолярних концентраціях.

В умовах *in vivo* в окремих експериментах із використанням дослідних мишей із ХМЛ дазатиніб запобігав розвитку хронічного ХМЛ до бластної фази і продовжував виживання мишей з лініями клітин ХМЛ, взятих у пацієнтів, вирощених у різних місцях, включаючи центральну нервову систему (ЦНС).

Клінічна ефективність та безпека

На I етапі дослідження гематологічна та цитогенетична відповідь спостерігалася в усіх фазах ХМЛ та Ph-позитивного ГЛЛ у перших 84 пацієнтів, які лікувалися, та тривала до 27 місяців. Відповідь була стійкою на усіх фазах ХМЛ та Ph-позитивного ГЛЛ. Було проведено чотири простих неконтрольованих та відкритих клінічних дослідження II етапу для визначення безпеки та ефективності дазатинібу для пацієнтів із ХМЛ у

хронічній фазі, фазі акселерації або мієлоїдній бластній фазі, які мали резистентність або непереносимість іматинібу. Було проведено одне вибірконе непорівняльне дослідження пацієнтів із хронічною фазою захворювання, які не змогли вилікуватися, приймаючи 400 мг або 600 мг іматинібу. Початкова доза дазатинібу становила 70 мг 2 рази на добу. Можна було змінювати дозування для покращення дії або контролювання токсичності. Було проведено два вибіркових відкритих дослідження III етапу для оцінки ефективності дазатинібу при застосуванні 1 раз на добу порівняно із застосуванням препарату 2 рази на добу. Окрім того, було проведено одне відкрите вибірконе порівняльне дослідження III етапу серед дорослих пацієнтів уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі. Ефективність дазатинібу базується на показниках гематологічної та цитогенетичної відповіді. Стійкість відповіді та розраховані коефіцієнти виживання додатково підтверджують клінічні переваги дазатинібу. Під час проведення клінічних досліджень було задіяно 2712 пацієнтів, серед яких 23 % були віком ≥ 65 років, а 5 % – віком ≥ 75 років.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика дазатинібу була оцінена на 229 дорослих здорових добровольцях та 84 пацієнтах.

Всмоктування.

Дазатиніб швидко абсорбується у пацієнтів після перорального застосування, причому максимальна концентрація ($C_{\max}$) спостерігається через 0,5–3 години.

Після перорального застосування збільшення середньої експозиції (AUC) приблизно пропорційно збільшенню дози в дозах від 25 мг до 120 мг 2 рази на добу. Загальний середній період напіввиведення дазатинібу становить приблизно 5–6 годин. Дані, отримані після введення здоровим добровольцям одноразової дози дазатинібу 100 мг через 30 хвилин після вживання їжі з високим вмістом жиру, вказували на збільшення середньої AUC дазатинібу на 14 %. Вживання низькокалорійної їжі за 30 хвилин до прийому дазатинібу призвело до збільшення середньої AUC дазатинібу на 21 %. Спостережувані харчові ефекти не представляють клінічно значущих змін експозиції.

Розподіл.

У пацієнтів дазатиніб має великий видимий об'єм розподілу (2,505 л), що свідчить про широке поширення лікарського засобу у позасудинному просторі. При клінічно значущих концентраціях дазатинібу зв'язування з білками плазми крові становило приблизно 96 % на основі експериментів *in vitro*.

Метаболізм.

Ізофермент CYP3A4 є головним ферментом, відповідальним за метаболізм дазатинібу. У здорових добровольців, яким вводили 100 мг [^{14}C] -маркованого дазатинібу, незмінений дазатиніб становив 29 % циркулюючої радіоактивності у плазмі крові. Концентрація у плазмі крові, виміряна *in vitro* активність свідчать про те, що метаболіти дазатинібу мало ймовірно відіграватимуть головну роль у фармакологічній дії препарату.

Виведення.

Препарат виділяється головним чином з калом. Після одноразового прийому внутрішньо [^{14}C]-дазатинібу приблизно 4 % і 85 % радіоактивності виводиться із сечею та калом відповідно за 10 днів. Незмінений дазатиніб становить 0,1 % і 19 % дози, що виводиться із сечею і калом відповідно, а решта частини дози представлена метаболітами.

Порушення функції печінки та нирок.

Фармакокінетику дазатинібу вивчали у 8 пацієнтів із помірними порушеннями функції печінки після одноразового прийому препарату в дозі 50 мг і у 5 пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки після одноразового прийому 20 мг порівняно з фармакокінетичною активністю після прийому препарату в дозі 70 мг. Значення $C_{\max}$ і AUC для дазатинібу були нижчими на 47 % і 8 % відповідно при помірному порушенні функції печінки порівняно зі значеннями $C_{\max}$ і AUC у здорових добровольців. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки знижене значення $C_{\max}$ і AUC для дозування

досягається 43 % і 28 % відповідно. У пацієнтів із порушеннями функції нирок фармакокінетика дазатинібу не змінюється.

Діти.

Фармакокінетику дазатинібу оцінювали у 104 педіатричних пацієнтів, хворих на лейкемію або солідні пухлини (72, які отримали препарат у формі таблеток і 32, які отримали порошок для пероральної суспензії). У педіатричному фармакокінетичному дослідженні експозиція дазатинібу (C_{avg} , C_{min} і C_{max}), що нормалізувалася дозою, є схожою між 21 пацієнтом із ХМЛ у хронічній фазі та 16 пацієнтами з Ph+ ГЛЛ. Фармакокінетику дазатинібу у вигляді таблеток оцінювали у 72 дітей із рецидивом або рефрактерним лейкозом або солідними пухлинами при пероральних дозах від 60 мг/м² до 120 мг/м² 1 раз на добу і від 50 мг/м² до 110 мг/м² 2 рази на добу. Дані були об'єднані у двох дослідженнях і показали, що дазатиніб швидко абсорбується. Середній T_{max} спостерігався між 0,5 і 6 годинами, а середній період напіввиведення – від 2 до 5 годин у всіх рівнях доз і вікових групах.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Дазатиніб-Віста показаний для лікування дорослих пацієнтів із:

- уперше діагнованим хронічним мієлобластним лейкозом (ХМЛ) із наявністю позитивної філадельфійської хромосоми (Ph+) у хронічній фазі;
- ХМЛ у хронічній фазі, фазі акселерації або бластній фазі при резистентності або непереносимості попереднього лікування, що включало іматинібу мезилат;
- гострим Ph-позитивним лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) та лімфатичним бластним ХМЛ при резистентності або непереносимості попереднього лікування.

Лікарський засіб Дазатиніб-Віста показаний для лікування дітей із:

- уперше діагнованим Ph+ ХМЛ у хронічній фазі (Ph+ХМЛ-ХФ) або Ph+ХМЛ-ХФ при резистентності чи непереносимості попереднього лікування, що включало іматинібу мезилат;
- уперше діагнованим Ph+ гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) у поєднанні з хіміотерапією.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Діючі речовини, які можуть збільшити концентрацію дазатинібу у плазмі крові

Результати досліджень *in vitro* показали, що дазатиніб є субстратом CYP3A4. Одночасне застосування дазатинібу з лікарськими засобами або речовинами, які сильно пригнічують CYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин, ритонавір, телітроміцин, грейпфрутовий сік), може підвищити концентрацію дазатинібу у плазмі крові. Тому пацієнтам, які приймають дазатиніб, не рекомендовано систематично приймати лікарські засоби, які є потужними інгібіторами CYP3A4 (див. розділ «Особливості застосування»).

При клінічно значущих концентраціях зв'язок дазатинібу з білками плазми крові становить приблизно 96 % за результатами експериментів *in vitro*. Досліджень взаємодії дазатинібу з іншими лікарськими засобами, які зв'язуються з білками крові, не проводили. Можливість переміщення та його клінічне значення невідомі.

Діючі речовини, які можуть зменшити концентрацію дазатинібу у плазмі крові.

Коли дазатиніб застосовували після 8 щоденних вечірніх прийомів 600 мг рифампіцину, потужного індуктора CYP3A4, AUC дазатинібу зменшилася на 82 %. Інші лікарські засоби, які індукують дію CYP3A4 (наприклад, дексаметазон, дифенін, карбамазепін, фенобарбітал або рослинні засоби, які містять звіробій звичайний), можуть також

збільшити метаболізм та зменшити концентрацію дазатинібу у плазмі крові. Тому одночасне застосування потужних індукторів CYP3A4 із дазатинібом не рекомендоване. Пацієнтам, яким показаний рифампіцин або інші індуктори CYP3A4, потрібно застосовувати альтернативні лікарські засоби з меншою ферментативною дією. Допускається одночасне застосування дексаметазону, слабого індуктора CYP3A4, з дазатинібом. Прогнозується, що AUC дазатинібу зменшиться приблизно на 25 % при одночасному застосуванні дексаметазону, що, імовірно, не буде клінічно значущим.

Блокатори H₂-рецепторів та інгібітори протонної помпи.

Довготривале пригнічення секреції соляної кислоти блокаторами H₂-рецепторів або інгібіторами протонної помпи (наприклад, фамотидином та омепразолом) може зменшувати концентрацію дазатинібу. Під час проведення дослідження 1 дози на здорових добровольцях застосування фамотидину за 10 годин до прийому 1 дози дазатинібу зменшило дію дазатинібу на 61 %. У результаті дослідження одноразової дози (100 мг) дазатинібу з участю 14 пацієнтів через 22 години після 4-денної дози 40 мг омепразолу було зафіксовано зниження концентрації кривої AUC дазатинібу на 43 % та C_{max} на 42 %.

Необхідно розглянути можливість застосування антацидних засобів замість блокаторів H₂-рецепторів або інгібіторів протонної помпи для пацієнтів, які проходять лікування препаратом Дазатиніб-Віста (див. розділ «Особливості застосування»).

Антацидні засоби.

Неклінічні дані показують, що розчинність дазатинібу залежить від кислотності. У здорових добровольців одночасне застосування антацидних засобів у вигляді гідроксиду алюмінію/гідроксиду магнію з дазатинібом зменшило AUC однієї дози дазатинібу на 55 %, а C_{max} у плазмі крові - на 58 %. Проте, коли антацидні засоби приймали за 2 години до однієї дози дазатинібу, важливих змін у концентрації дазатинібу або його дії не спостерігалось. Таким чином, антацидні засоби можна приймати за 2 години до або через 2 години після застосування дазатинібу (див. розділ «Особливості застосування»).

Діючі речовини, концентрацію вмісту яких у плазмі крові може змінювати дазатиніб.

Одночасне застосування дазатинібу та субстрату CYP3A4 може збільшити дію субстрату CYP3A4. Під час проведення дослідження здорових добровольців одна доза дазатинібу 100 мг збільшила AUC та C_{max} симвастатину, відомого субстрата CYP3A4, на 20 % та 37 % відповідно. Не можна виключати того, що буде спостерігатися більший ефект після застосування декількох доз дазатинібу. Тому субстрати CYP3A4, які мають вузьку ширину терапевтичної дії (наприклад, астемізол, терфенадин, цисаприд, пімозид, хінідин, бепридил або ергоалкалоїди [ерготамін, дигідроерготамін]), необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують дазатиніб (див. розділ «Особливості застосування»). Результати досліджень *in vitro* свідчать про існування потенційного ризику взаємодії із субстратами CYP2C8, такими як глітазони.

Діти.

Дослідження взаємодії дазатинібу з іншими лікарськими засобами проводили тільки у дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Клінічно значущі взаємодії.

Дазатиніб є субстратом та інгібітором цитохрому P450 (CYP) 3A4. Тому існує потенційна можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами, які застосовують одночасно з даним лікарським засобом, які головним чином метаболізуються або знижують активність CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування дазатинібу з лікарськими засобами або речовинами, які сильно пригнічують CYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин, ритонавір, телітроміцин, грейпфрутовий сік), може підвищити концентрацію дазатинібу у плазмі крові. Тому пацієнтам, які приймають дазатиніб,

одночасне застосування потужного інгібітора СYP3A4 не рекомендовано (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування дазатинібу з лікарськими засобами, які стимулюють СYP3A4 (наприклад, дексаметазон, дифенін, карбамазепін, рифампіцин, фенobarбітал або рослинні засоби, які містять звіробій звичайний), може значно зменшити концентрацію дазатинібу у плазмі крові, потенційно підвищуючи ризик неефективності лікування. Тому пацієнтам, які приймають дазатиніб, необхідно обирати одночасне застосування альтернативних лікарських засобів меншого впливу на стимулювання СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування дазатинібу та субстрату СYP3A4 може підвищити дію субстрату СYP3A4. Тому необхідно звертати увагу на те, коли дазатиніб потрібно застосовувати одночасно із субстратами СYP3A4 вузького терапевтичного діапазону, такими як астемізол, терфенадин, цизаприд, пімозид, хінідин, бепридил або ергоалкалоїди (ерготамін, дігідроерготамін) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування дазатинібу та блокаторів H₂-рецепторів (наприклад, фамотидину), інгібітора протонної помпи (наприклад, омепразол) або гідроксиду алюмінію/гідроксиду магнію може зменшити дію дазатинібу. Тому блокатори H₂-рецепторів та інгібітори протонної помпи не рекомендуються, а лікарські засоби на основі гідроксиду алюмінію/гідроксиду магнію необхідно застосовувати за 2 години до або через 2 години після застосування дазатинібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі групи пацієнтів.

Виходячи з результатів фармакокінетичного дослідження окремої дози, пацієнти з печінковою недостатністю легкого, помірного або тяжкого ступеня можуть отримувати рекомендовану початкову дозу лікарського засобу (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»). Зважаючи на обмеження даного клінічного дослідження, пацієнтам із печінковою недостатністю рекомендується з обережністю застосовувати дазатиніб (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Важливі побічні реакції.

Мієлосупресія.

Лікування дазатинібом може спричинити появу анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії. Такі реакції найперше та найчастіше виникають у пацієнтів із прогресуючою фазою ХМЛ або Ph-позитивним ГЛЛ, ніж у пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі.

Дорослим пацієнтам із прогресуючою фазою ХМЛ або Ph-позитивним ГЛЛ, які отримують дазатиніб як монотерапію, слід проводити загальний аналіз крові 1 раз на тиждень перші 2 місяці, а потім 1 раз на місяць, або відповідно до клінічних показників. Дорослим та дітям з ХМЛ у хронічній фазі слід проводити загальний аналіз крові кожні 2 тижні протягом 12 тижнів, потім кожні 3 місяці або відповідно до клінічних показників. Дітям з Ph-позитивним ГЛЛ, які застосовують дазатиніб у поєднанні з хіміотерапією, перед початком кожного курсу хіміотерапії та за клінічними показаннями слід проводити загальний аналіз крові. При консолідаційних курсах хіміотерапії загальний аналіз крові необхідно проводити кожні 2 дні до відновлення (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

Мієлосупресія зазвичай є оборотною і усувається шляхом тимчасового припинення застосування дазатинібу або зменшення дози.

Кровотеча.

Серед пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі (n = 548) 5 пацієнтів (1 %), які приймали дазатиніб, мали кровотечі 3 або 4 ступеня. Під час проведення клінічних досліджень у пацієнтів із ХМЛ у прогресуючій фазі, які приймали рекомендовану дозу препарату дазатиніб (n = 304), тяжкий крововилив у ЦНС тяжкого ступеня виникав у 1 % пацієнтів. Один випадок був летальним та був пов'язаний із тромбоцитопенією 4 ступеня за

загальними критеріями токсичності (ЗКТ). Кровотеча зі шлунково-кишкового тракту 3 або 4 ступеня виникла у 6 % пацієнтів із ХМЛ у прогресуючій фазі, що загалом потребувало призупинення лікування та переливання крові. Інші кровотечі 3 або 4 ступеня виникли у 2 % пацієнтів із ХМЛ у прогресуючій фазі. Більшість побічних реакцій у вигляді кровотеч у цих пацієнтів в основному були пов'язані з тромбоцитопенією 3 або 4 ступеня (див. розділ «Побічні реакції»). Окрім того, аналіз тромбоцитів в умовах *in vitro* та *in vivo* свідчить, що лікування дазатинібом оборотно діє на активацію тромбоцитів. Необхідно бути обережними у разі застосування пацієнтам лікарських засобів, які знижують функцію тромбоцитів, або антикоагулянтів.

Затримка рідини.

Дазатиніб здатний спричиняти затримку рідини. На III етапі клінічних досліджень пацієнтів з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі у 13 пацієнтів (5 %) групи, яка лікувалася дазатинібом, було виявлено затримку рідини 3 або 4 ступеня, а також у 2 пацієнтів (1 %) групи, яка лікувалася іматинібом, через якнайменше 60 місяців контролю у динаміці (див. розділ «Побічні реакції»). Серед усіх пацієнтів, які лікувалися дазатинібом та мали ХМЛ у хронічній фазі, затримка рідини тяжкого ступеня виникла у 32 пацієнтів (6 %), які приймали дазатиніб у рекомендованій дозі (n = 548). Під час проведення клінічних досліджень пацієнтів із ХМЛ у прогресуючій фазі, які приймали дазатиніб у рекомендованій дозі (n = 304), затримка рідини 3 або 4 ступеня спостерігалася у 8 % пацієнтів, у тому числі плевральний та перикардіальний випіт 3 або 4 ступеня у 7 % та 1 % пацієнтів відповідно. Серед цих пацієнтів було виявлено набряк легенів та легенеvu гіпертензію 3 або 4 ступеня по 1 % відповідно.

Пацієнтам із симптомами, схожими на плевральний випіт, такими як задишка або сухий кашель, необхідно зробити рентген грудної клітки. Плевральний випіт 3 або 4 ступеня може потребувати взяття плевральної пункції та проведення кисневої терапії. Побічні реакції у вигляді затримки рідини зазвичай долаються додатковими лікувальними засобами, до яких належать діуретики та короткострокові курси застосування стероїдів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). У пацієнтів літнього віку (віком від 65 років) частіше, ніж у молодших пацієнтів, може виникнути плевральний випіт, задишка, кашель, перикардіальний випіт та хронічна серцева недостатність, тому вони потребують особливого спостереження. Також повідомлялося про випадки хілотораксу у пацієнтів із плевральним випотом (див. розділ «Побічні реакції»).

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ).

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), підтверджена зондуванням правих відділів серця, може виникнути під час лікування дазатинібом (див. розділ «Побічні реакції»). У цих випадках ЛАГ виникала після початку лікування дазатинібом, у тому числі після більше 1 року лікування.

Пацієнтів необхідно перевірити на ознаки та симптоми відповідного захворювання серця і легенів до початку лікування дазатинібом. Ехокардіографію необхідно зробити на початку лікування кожного пацієнта із симптомами захворювання серця та враховувати це для пацієнтів із факторами ризику виникнення захворювання серця та легенів. Пацієнтів, які мають задишку та відчують втому після початку лікування, необхідно перевірити на загальні причини захворювання, у тому числі плевральний випіт, набряк легенів, анемію або інфільтрацію легенів. Відповідно до рекомендацій з усунення негематологічних побічних реакцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), під час такої перевірки необхідно зменшити дозу дазатинібу або призупинити лікування. Якщо не буде знайдено пояснення або якщо після зменшення дози чи призупинення лікування не настає покращення, необхідно розглянути можливість діагностування ЛАГ. Діагностичний підхід повинен відповідати стандартним практичним методикам. Якщо підтверджується ЛАГ, то застосування дазатинібу необхідно припинити. Наступні дії повинні відповідати стандартним практичним методикам. Покращення гемодинаміки та

клінічних показників спостерігалися у пацієнтів з ЛАГ, які лікувалися дазатинібом, після припинення лікування даним препаратом.

Подовження інтервалу QT.

Результати дослідження в умовах *in vitro* підтверджують, що дазатиніб може продовжувати кардіальну вентрикулярну реполяризацію (інтервал QT). Серед 258 пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, та 258 пацієнтів, які лікувалися іматинібом, через якнайменше 60 місяців контролю у динаміці на III етапі дослідження вперше діагностованого ХМЛ у хронічній фазі, 1 пацієнт (< 1 %) у кожній групі мав подовжений інтервал QT як побічну реакцію. Зміни медіани в інтервалі QT із коригуванням за формулою Фредеріка щодо базового значення становили 3,0 мсек у пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, на відміну від 8,2 мсек у пацієнтів, які лікувалися іматинібом. В одного пацієнта (< 1 %) у кожній групі був інтервал QT з коригуванням за формулою Фредеріка > 500 мсек. Серед 865 пацієнтів із лейкемією, які лікувалися дазатинібом, на II етапі клінічних досліджень середні зміни щодо базового значення інтервалу коригованого QT за методом Фредеріка (QTcF) становили 4–6 мсек; найвищий 95 % довірчий діапазон усіх середніх змін щодо базового значення становив < 7 мсек (див. розділ «Побічні реакції»).

Із 2182 пацієнтів з резистентністю або непереносимістю попереднього лікування, що включало іматиніб, які отримували дазатиніб під час клінічних досліджень, 15 (1 %) мали подовження коригованого інтервалу QT як побічну реакцію. 21 пацієнт (1 %) мав QTcF > 500 мсек.

Дазатиніб необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам, які мають або можуть мати продовження коригованого інтервалу QT. До таких пацієнтів належать пацієнти з гіпокаліємією або гіпомагніємією, пацієнти із вродженим синдромом подовженого інтервалу QT, пацієнти, які приймають антиаритмічні лікарські засоби або інші лікарські засоби, які сприяють подовженню інтервалу QT, а також отримують кумулятивну антрациклінову терапію у високих дозах. Необхідно усунути гіпокаліємію або гіпомагніємію до застосування дазатинібу.

Побічні реакції з боку серця.

Дазатиніб вивчали у рандомізованому клінічному дослідженні 519 пацієнтів з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, включаючи пацієнтів, які раніше мали серцеві захворювання. Серцеві побічні реакції у вигляді хронічної серцевої недостатності/порушеннями функції серця, перикардіального випоту, аритмії, відчуття прискореного серцебиття, подовження інтервалу QT та інфаркту міокарда (у тому числі летального) були виявлені серед пацієнтів, які застосовували дазатиніб. Кардіальні побічні реакції найчастіше виникали у пацієнтів із факторами ризику або наявністю в анамнезі серцевих захворювань. Необхідно уважно спостерігати за пацієнтами із факторами ризику (наприклад, підвищений артеріальний тиск, гіперліпідемія, діабет) або з наявністю в анамнезі серцевих захворювань (наприклад, раніше було черезшкірне коронарне втручання, зафіксована ішемічна хвороба серця) на наявність клінічних ознак або симптомів, які вказують на дисфункцію серця, таких як біль у грудях, задишка та підвищене потовиділення.

Якщо з'являються ці клінічні ознаки або симптоми, лікарям слід призупинити застосування дазатинібу та розглянути необхідність альтернативного лікування ХМЛ. Після усунення проблеми необхідно зробити функціональний аналіз, перш ніж відновити лікування дазатинібом. Дазатиніб можна продовжити приймати у початковій дозі при побічних реакціях легкого/середнього ступеня (≤ 2 ступеня) та зі зменшеною дозою при побічних реакціях тяжкого ступеня (≥ 3 ступеня) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Необхідно періодично спостерігати за пацієнтами, які продовжують лікування. Пацієнти з неконтрольованими або серйозними серцево-судинними захворюваннями у клінічних дослідженнях участі не приймали.

Тромботична мікроангіопатія (ТМА).

Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL були пов'язані з тромботичною мікроангіопатією (ТМА) (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта, який застосовує лікарський засіб Дазатиніб-Віста, з'являються лабораторні або клінічні дані, пов'язані з ТМА, застосування лікарського засобу слід припинити і необхідно зробити ретельну оцінку ТМА, включаючи активність ADAMTS13 та визначення анти-ADAMTS13-антитіл. Якщо анти-ADAMTS13-антитіло підвищується у поєднанні з низькою активністю ADAMTS13, застосування лікарського засобу Дазатиніб-Віста не слід продовжувати.

Реактивація гепатиту В.

Реактивація гепатиту В у пацієнтів, які є хронічними носіями цього вірусу, виникла після отримання ними інгібіторів тирозинкінази BCR-ABL. Деякі випадки призводили до гострої печінкової недостатності або фульмінантного гепатиту, що призвело до пересадки печінки або летального наслідку.

Пацієнти повинні пройти перевірку на HBV-інфекцію до початку лікування дазатинібом. Пацієнтам, які мають позитивні результати серологічних досліджень гепатиту В (включаючи тих, що мають захворювання в активній формі), а також пацієнтам, які отримали позитивний результат перевірки на HBV-інфекцію під час лікування, потрібно проконсультуватися у спеціаліста до початку лікування. Необхідно ретельно спостерігати за носіями гепатиту В, які потребують лікування дазатинібом, на наявність у них ознак та симптомів активної HBV-інфекції протягом лікування та декількох місяців після його завершення (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на ріст і розвиток у дітей.

Під час проведення клінічних досліджень у період лікування дітей з Ph + ХМЛ у хронічній фазі з резистентністю або непереносимістю попереднього лікування, що включало імаїнібу мезилат, та у період лікування дітей з Ph + ХМЛ у хронічній фазі після принаймні 2 років лікування, було отримано інформацію про побічні реакції, пов'язані з ростом і розвитком кісток у 6 (4,6 %) пацієнтів, один з випадків належить до тяжкої інтенсивності (клас 3 затримки росту). Ці 6 випадків включали випадки епіфізів із затримкою злиття, остеопенії, затримки росту і гінекомастії. Ці явища важко зв'язати з хронічними захворюваннями, такими як ХМЛ, вони вимагають тривалого спостереження. Під час проведення клінічних досліджень дазатинібу у поєднанні з хіміотерапією у дітей з нововиявленим Ph+ ГЛЛ після максимум 2 років лікування побічні реакції, пов'язані з ростом і розвитком кісток, були зареєстровані у 1 (0,6 %) пацієнта. Цей випадок був остеопенією 1 ступеня.

Під час клінічних досліджень у дітей, які застосовували дазатиніб, спостерігалася затримка росту (див. розділ «Побічні реакції»). Після максимум 2 років лікування спостерігалася тенденція до зниження очікуваного росту такою ж мірою, як і при застосуванні лише хіміотерапії, без впливу на очікувану масу тіла та індекс маси тіла, і без зв'язку з гормональними аномаліями або іншими лабораторними параметрами. Рекомендується спостерігати за ростом та розвитком кісток у дітей.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Лактоза.

Цей лікарський засіб містить моногідрат лактози. Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, загальною лактазною недостатністю або порушеннями всмоктування лактози-галактози не можна приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки, які можуть завагітніти/контрацепція жінок та чоловіків. Жінкам та чоловікам репродуктивного віку слід вживати ефективні заходи для запобігання вагітності протягом лікування.

Вагітність. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність дазатинібу. Було виявлено, що дазатиніб спричиняє уроджені вади, включаючи дефекти нервової трубки, і шкідливі фармакологічні ефекти на плід при застосуванні у період вагітності.

Лікарський засіб Дазатиніб-Віста не слід застосовувати у період вагітності. У період вагітності дазатиніб можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Якщо дазатиніб застосовувати у період вагітності, пацієнтка повинна бути поінформована про потенційний ризик для плода. *Період годування груддю.* Інформація про проникнення дазатинібу у грудне молоко людини або тварин недостатня. Наявні фізико-хімічні і фармакодинамічні/токсикологічні дані про дазатиніб вказують на проникнення у грудне молоко, тому ризик для немовляти не може бути виключений. У період застосування дазатинібу годування груддю слід припинити.

Фертильність. Дослідження на щурах жіночої та чоловічої статі показали, що дазатиніб не впливає на їх фертильність. Чоловікам рекомендується проконсультуватися у спеціаліста про можливість консервації сперми до початку терапії у зв'язку з можливим впливом дазатинібу на фертильність.

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

Лікарський засіб Дазатиніб-Віста має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та роботу з потенційно небезпечними механізмами. Пацієнтів слід попередити, що вони можуть відчувати побічні реакції, такі як запаморочення або помутніння зору, під час лікування дазатинібом. Тому слід дотримуватися обережності при керуванні автомобілем або роботі з потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Терапію повинен проводити лікар, який має досвід діагностики та лікування хворих на лейкемію.

Дорослі пацієнти.

Рекомендована початкова доза при ХМЛ у хронічній фазі – 100 мг дазатинібу 1 раз на добу.

Рекомендована початкова доза при ХМЛ або Ph-позитивному ГЛЛ у фазі акселерації, мієлоїдній або лімфатичній бластній фазі (прогресуючій фазі) становить 140 мг 1 раз на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти (Ph+ХМЛ у хронічній фазі та Ph+ ГЛЛ).

Дозування препарату Дазатиніб-Віста для дітей та підлітків здійснюється з урахуванням маси тіла (див. таблицю 1). Дазатиніб-Віста застосовувати перорально 1 раз на добу у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Дозу слід перераховувати кожні 3 місяці на підставі змін маси тіла або частіше, якщо це необхідно. Застосування таблеток не рекомендується дітям з масою тіла менше 10 кг. Підвищення або зменшення дози рекомендується на основі індивідуальної реакції пацієнта та переносимості. Немає досвіду лікування дазатинібом дітей віком до 1 року.

Рекомендації щодо дозування дазатинібу дітям зазначені у таблиці 1.

Таблиця 1

Дозування дазатинібу дітям з Ph+ХМЛ у хронічній фазі або Ph + ГЛЛ	
Маса тіла (кг) ^a	Добова доза (мг)
від 10 до 20 кг	40 мг
від 20 до 30 кг	60 мг
від 30 до 45 кг	70 мг
від 45 кг	100 мг

^a Лікарський засіб Дазатиніб-Віста, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не рекомендується застосовувати пацієнтам з масою тіла менше 10 кг.

Тривалість лікування.

Під час проведення клінічних досліджень лікування дазатинібом дорослих із Ph+ХМЛ у хронічній фазі, фазі акселерації або бластній фазі (прогресуючій фазі) ХМЛ або Ph+ГЛЛ та дітей з Ph+ХМЛ у хронічній фазі тривало до моменту прогресування хвороби або непереносимості пацієнтом. Ефект припинення лікування довготривалого захворювання після досягнення цитогенетичної або молекулярної відповіді [у тому числі повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ), великої молекулярної відповіді (ВМВ) та молекулярної відповіді MR4.5] не досліджувався. Під час проведення клінічних досліджень лікування дітей із Ph + ГЛЛ дазатиніб протягом максимум 2 років безперервно додавали до базової хіміотерапії. Пацієнтам, яким буде застосована подальша трансплантація стовбурових клітин, дазатиніб можна застосовувати протягом додаткового року після трансплантації. Необхідна доза формується комбінацією з таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 20 мг, 50 мг, 70 мг та 140 мг. Рекомендується збільшити або зменшити дозу відповідно до реакції або переносимості пацієнта.

Збільшення дози.

Під час проведення клінічних досліджень дорослих пацієнтів із ХМЛ та Ph+ ГЛЛ підвищувати дозу до 140 мг 1 раз на добу (при хронічній фазі ХМЛ) або 180 мг 1 раз на добу (при прогресуючій фазі ХМЛ або Ph+ ГЛЛ) дозволялося для тих пацієнтів, які не мали гематологічної або цитогенетичної відповіді при рекомендованій початковій дозі. Рекомендації щодо підвищення доз дітям з Ph+ХМЛ у хронічній фазі, які не досягли гематологічної, цитогенетичної та молекулярної відповіді при рекомендованій початковій дозі і які добре переносять лікування, представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Підвищення дози дітям з Ph+ХМЛ у хронічній фазі	
Доза (максимальна доза на добу)	
Початкова доза	Підвищена доза
40 мг	50 мг
60 мг	70 мг
70 мг	90 мг
100 мг	120 мг

Підвищення дози не рекомендується дітям з Ph+ ГЛЛ, оскільки дазатиніб застосовується у комбінації з хіміотерапією у цих пацієнтів.

Коригування дози у випадку виникнення побічних реакцій.

Мієлосупресія.

Під час проведення клінічних досліджень мієлосупресія долалася шляхом тимчасового припинення лікування, зменшення дози або припинення лікування. У разі необхідності використовували переливання тромбоцитів та еритроцитів. Гемопоетичний фактор використовували у пацієнтів зі стійкою мієлосупресією.

Рекомендації щодо модифікації доз дорослим представлені у таблиці 3.

Таблиця 3

Дозування залежно від рівня нейтропенії та тромбоцитопенії у дорослих

Клінічна форма та початкова доза	Критично граничний рівень нейтропенії та тромбоцитопенії	Алгоритм дій (по пунктах)
ХМЛ хронічна фаза, початкова доза – 100 мг 1 раз на добу	АКН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$	1) Припинити лікування, поки не досягнуть рівня: • АКН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$; • тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. 2) Відновити лікування початковою дозою. 3) Якщо рівень тромбоцитів $< 25 \times 10^9/\text{л}$ та/або рівень АКН знову зменшився до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом не менше 7 діб, в

		такому випадку повернутися до дій, зазначених у пункті 1, після чого продовжити лікування з дози 80 мг 1 раз на добу для другого епізоду, для третього епізоду зменшити дозу до 50 мг 1 раз на добу (для нововиявлених пацієнтів) або припинити (при резистентності або непереносимості попередньої терапії, включаючи іматиніб)
ХМЛ акселерація, бластний криз та Ph ⁺ ГЛЛ, початкова доза – 140 мг 1 раз на добу	АКН < 0,5 x 10 ⁹ /л та/або тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /л	1) З'ясувати, чи не спричинена цитопенія лейкозом (пункція або біопсія кісткового мозку). 2) Якщо цитопенія не пов'язана з лейкозом, слід припинити лікування, доки рівень не досягне: • АКН $\geq 1 \times 10^9$/л; • тромбоцитів $\geq 20 \times 10^9$/л, після чого продовжити лікування початковою дозою. 3) Якщо цитопенія з'явилася знову, повторити дії пункту 1 та подовжити лікування з меншої дози – 100 мг 1 раз на добу (другий епізод), та 80 мг 1 раз на добу (третій епізод). 4) Якщо цитопенія пов'язана з лейкозом, слід підвищити дозу до 180 мг 1 раз на добу.

АКН – абсолютна кількість нейтрофілів.

Рекомендації щодо модифікації доз дітям із Ph+ХМЛ у хронічній фазі представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Дозування залежно від рівня нейтропенії та тромбоцитопенії у дітей з Ph+ХМЛ у хронічній фазі

1. Якщо цитопенія зберігається більше 3-х тижнів, з'ясувати, чи не спричинена цитопенія лейкозом (пункція або біопсія кісткового мозку).	Доза (максимальна доза на добу)			
		Початкова доза	Однорівневе зниження дози	Дворівневе зниження дози
2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкозом, припинити лікування, поки рівень не досягне: АКН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л і тромбоцити $\geq 75 \times 10^9$ /л, після чого продовжити лікування початковою дозою або зменшеною дозою.	Таблетки	40 мг	20 мг	*
		60 мг	40 мг	20 мг
		70 мг	60 мг	50 мг
		100 мг	80 мг	70 мг
3. Якщо цитопенія з'явилася знову, повторно з'ясувати, чи не спричинена цитопенія лейкозом (пункція або біопсія кісткового мозку) і відновити лікування зменшеною дозою.				

АКН – абсолютна кількість нейтрофілів.

*Менша доза у таблетках недоступна.

При появі нейтропенії або тромбоцитопенії ступеня ≥ 3 при лікуванні дітей з Ph+ХМЛ у хронічній фазі, яка повторюється під час повної гематологічної відповіді, застосування дазатинібу повинно бути припинено, згодом воно може бути відновлено з меншої дози. Тимчасове зниження дози для проміжних ступенів цитопенії слід здійснювати у разі необхідності.

Дітям із Ph+ ГЛЛ модифікація дози не рекомендується у випадках гематологічної токсичності від 1 до 4 ступеня. Якщо нейтропенія та/або тромбоцитопенія призводять до затримки наступного етапу лікування більш ніж на 14 днів, застосування дазатинібу слід перервати і відновити на тому ж рівні дози, як тільки розпочнеться наступний етап лікування. Якщо нейтропенія та/або тромбоцитопенія зберігаються, а наступний етап лікування затримується ще на 7 днів, для оцінки клітинності та відсотка бластів необхідно виконати оцінку кісткового мозку. Якщо клітинність кісткового мозку становить $< 10\%$, лікування дазатинібом слід припинити до АКН $> 500/\text{мкл}$ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$), після чого лікування може бути відновлено на повну дозу. Якщо клітинність кісткового мозку становить $> 10\%$, може бути розглянуто поновлення лікування дазатинібом.

Негематологічні побічні реакції.

У випадку виникнення помірної негематологічної побічної реакції 2 ступеня під час застосування дазатинібу лікування необхідно призупинити до моменту усунення побічної реакції або до повернення до початкового стану. Якщо побічна реакція виникла вперше, дозу необхідно відновити, але, якщо побічна реакція повторюється, то дозу необхідно зменшити. У випадку виникнення тяжкої негематологічної побічної реакції 3 або 4 ступеня під час застосування дазатинібу лікування необхідно виключити до моменту усунення побічної реакції. Потім лікування можна відновити, у разі необхідності зменшивши дозу залежно від початкового ступеня тяжкості побічної реакції. Для пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі, які отримували 100 мг препарату 1 раз на добу, рекомендується зменшити дозу до 80 мг 1 раз на добу з наступним зменшенням з 80 мг до 50 мг 1 раз на добу у разі необхідності. Для пацієнтів із ХМЛ або Ph-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі, які отримували 140 мг препарату 1 раз на добу, рекомендується зменшити дозу до 100 мг 1 раз на добу з наступним зменшенням з 100 мг до 50 мг 1 раз на добу у разі необхідності. Для дітей із ХМЛ у хронічній фазі з негематологічними побічними реакціями слід дотримуватися рекомендацій щодо зменшення дози дазатинібу як для гематологічних побічних реакцій, описаних вище. Для дітей із Ph+ ГЛЛ з негематологічними побічними реакціями у разі необхідності слід дотримуватися одного рівня зниження дози відповідно до рекомендацій щодо зменшення дози для описаних вище гематологічних побічних реакцій.

Плевральний випіт.

У випадку діагностування плеврального випоту прийом дазатинібу слід перервати, поки пацієнт не буде обстежений, не проявиться симптоматика або не повернеться до початкового рівня. Якщо криз не минає протягом приблизно одного тижня, необхідно розглянути необхідність проходження курсу застосування діуретиків або кортикостероїдів або одночасно обох (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Після проходження першого кризу необхідно розглянути можливість поновлення застосування дазатинібу у тому самому дозуванні. Після проходження наступного кризу необхідно розглянути можливість поновлення застосування дазатинібу, зменшивши дозування на один рівень. Після проходження тяжкого кризу (3 або 4 ступеня) лікування можна поновити у разі необхідності, зменшивши дозу залежно від початкової тяжкості побічної реакції.

Зменшення дози для одночасного застосування сильних інгібіторів CYP3A4.
Потрібно уникати одночасного застосування сильних інгібіторів CYP3A4 і

грейпфрутового соку з лікарським засобом Дазатиніб-Віста (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо можливо, слід обрати альтернативний супутній препарат без потенціалу або з мінімальним інгібуванням ферменту. Якщо лікарський засіб Дазатиніб-Віста потрібно вводити із сильним інгібітором CYP3A4, необхідно розглянути зменшення дози до:

- 40 мг на добу для пацієнтів, які приймають дозу дазатинібу 140 мг щодня;
- 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають дозу дазатинібу 100 мг щодня;
- 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають дозу дазатинібу 70 мг щодня.

Для пацієнтів, які приймають лікарський засіб Дазатиніб-Віста 60 мг або 40 мг на добу, необхідно розглянути припинення застосування даного лікарського засобу до завершення прийому інгібітора CYP3A4 або переходу на нижчу дозу. Починати застосовувати лікарський засіб Дазатиніб-Віста повторно слід через 1 тиждень після завершення прийому інгібітора CYP3A4.

Ці знижені дози дазатинібу передбачають коригування AUC до діапазону, що спостерігалася без застосування інгібіторів CYP3A4, однак клінічні дані з цих коригувань дози у пацієнтів, які отримують сильні інгібітори CYP3A4, недоступні. Якщо дазатиніб погано переноситься після зменшення дози, необхідно або відмінити застосування сильного інгібітора CYP3A4, або припинити застосування лікарського засобу Дазатиніб-Віста до завершення прийому інгібітора. Збільшувати дозу лікарського засобу Дазатиніб-Віста слід через 1 тиждень після завершення прийому інгібітора CYP3A4.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Для таких пацієнтів не спостерігаються клінічно важливі фармакокінетичні відмінності, пов'язані з віком. Немає необхідності в рекомендації особливого дозування для пацієнтів літнього віку.

Печінкова недостатність.

Пацієнти з печінковою недостатністю легкого, помірного або важкого ступеня можуть отримувати рекомендовану початкову дозу. Проте таким пацієнтам необхідно застосовувати дазатиніб з обережністю (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок

Не проводили клінічних досліджень щодо застосування дазатинібу пацієнтам зі зниженою функцією нирок (дослідження пацієнтів з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі виключало пацієнтів із концентрацією креатиніну сироватки крові більш ніж у 3 рази максимуму нормального діапазону значень, та дослідження пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі з резистивністю або непереносимістю попереднього лікування, що включало іматиніб, виключало пацієнтів із концентрацією креатиніну сироватки крові > ніж у 1,5 рази максимуму нормального діапазону значень). У зв'язку з тим, що нирковий кліренс дазатинібу та його метаболіт становить < 4 %, зниження загального кліренсу не очікується у пацієнтів із нирковою недостатністю.

Спосіб застосування.

Лікарський засіб Дазатиніб-Віста застосовувати перорально.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не можна подрібнювати, розрізати або жувати, щоб забезпечити сталість дозування та звести до мінімуму ризик впливу на шкіру, їх треба ковтати цілими. Лікарський засіб Дазатиніб-Віста можна приймати незалежно від вживання їжі, але його слід приймати регулярно вранці або ввечері.

Лікарський засіб Дазатиніб-Віста не приймати разом із грейпфрутом або грейпфрутовим соком (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування таблеток не рекомендується дітям з масою тіла менше 10 кг. Немає досвіду лікування дазатинібом дітей віком до 1 року.

Передозування.

Досвід передозування дазатинібу у клінічних дослідженнях обмежений поодинокими випадками. Максимальна доза при передозуванні – 280 мг на добу протягом 1 тижня – була відзначена у двох пацієнтів, і в обох розвинулося значне зниження кількості тромбоцитів. Оскільки дазатиніб пов'язаний із мієлосупресією 3 або 4 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»), стан пацієнтів, які приймають дозу, що перевищує рекомендовану, слід ретельно контролювати щодо мієлосупресії та отримувати відповідну підтримувальну терапію.

Побічні реакції.

Результати досліджень з безпеки

Нижче надані результати свідчать про дію дазатинібу у 2900 пацієнтів, які приймали участь у клінічних дослідженнях, серед яких 324 пацієнти з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі та 2388 пацієнтів із ХМЛ або Ph-позитивним ГЛЛ у хронічній або прогресуючій фазі з резистентністю або непереносимістю іматинібу та 188 дітей. Медіана тривалості лікування 2712 пацієнтів дазатинібом становила 19,2 місяця (діапазон 0–93,2 місяця). На III етапі дослідження пацієнтів з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі з динамікою як мінімум 5 років медіана тривалості лікування становила приблизно 60 місяців для дазатинібу (діапазон 0,03–72,7 місяця) та для іматинібу (діапазон 0,3–74,6 місяця). Медіана тривалості лікування 1618 пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі становила 29 місяців (діапазон 0–92,9 місяця). Для 1094 пацієнтів із ХМЛ або Ph-позитивним ГЛЛ медіана тривалості лікування становила 6,2 місяця (діапазон 0–9,32 місяця). Серед 188 дітей середня тривалість терапії становила 26,3 місяця (діапазон від 0 до 99,6 місяця). У підгрупі 130 дітей із ХМЛ у хронічній фазі, які отримували дазатиніб, середня тривалість терапії становила 42,3 місяця (діапазон – від 0 до 99,6 місяця).

Із 2712 пацієнтів, які лікувалися, 18 % були віком від 65 років, а 5 % були віком від 75 років.

Більшість пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, у певний момент мали побічні реакції. Серед 2712 пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, 520 (19 %) мали побічні реакції, які потребували припинення лікування. Більшість реакцій були легкого або середнього ступеня.

На III етапі дослідження пацієнтів з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі лікування припинялося через побічні реакції у 5 % пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, та у 4 % пацієнтів, які лікувалися іматинібом, з контролем у динаміці як мінімум 12 років. Через як мінімум 60 місяців кумулятивні значення припинення лікування становили 14 % та 7 % відповідно. Серед 1618 пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, із ХМЛ у хронічній фазі, побічні реакції, які потребували припинення лікування, виникли у 329 (20,3 %) пацієнтів, а серед 1094 пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, із захворюванням у прогресуючій фазі, побічні реакції, які потребували припинення лікування, виникли у 191 (17,5 %) пацієнта.

Більшість пацієнтів, які мали непереносимість іматинібу, з ХМЛ у хронічній фазі могли переносити лікування дазатинібом. За результатами клінічних досліджень ХМЛ у хронічній фазі з динамікою у 24 місяці 10 із 215 пацієнтів з непереносимістю іматинібу мали таку ж негематологічну токсичність 3 або 4 ступеня під час застосування дазатинібу, що і під час лікування іматинібом; 8 із 10 пацієнтів після зменшення дози могли продовжувати лікування дазатинібом.

За результатами даних контролю у динаміці, що становила як мінімум 12 місяців, найчастішими побічними реакціями, які виникали у пацієнтів з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, були: затримка рідини (у тому числі плевральний випіт) (19 %), діарея (17 %), головний біль (12 %), висипання (11 %), біль у кістках та м'язах (11 %), нудота (8 %), стомленість (8 %), міалгія (6 %), блювання (5 %) та запалення м'язів (4 %).

Через 60 місяців контролю у динаміці кумулятивні показники висипання (14 %), болі у кістках та м'язах (14 %), головного болю (13 %), стомленості (11 %), нудоти (10 %), міальгії (7 %), блювання (5 %) та запалення м'язів або спазмів (5 %) збільшилися на ≤ 3 %. Кумулятивні показники затримки рідини та діареї становили 39 % та 22 % відповідно. Найчастішими побічними реакціями, що виникали у пацієнтів при резистентності або непереносимості попереднього лікування іматинібом, які лікувалися дазатинібом, були: затримка рідини (у тому числі плевральний випіт), діарея, головний біль, нудота, висипання на шкірі, задишка, кровотеча, втомлюваність, біль у кістках та м'язах, інфекції, блювання, кашель, біль у животі та висока температура. Фебрильна нейтропенія, пов'язана із застосуванням препарату, виникла у 5 % пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, при резистентності або непереносимості попереднього лікування іматинібом.

За результатами клінічних досліджень пацієнтів при резистентності або непереносимості попереднього лікування іматинібом рекомендовано припинити лікування іматинібом хоча б за 7 днів до початку лікування дазатинібом.

Загальний профіль безпеки дазатинібу при застосуванні у дітей з Ph + ХМЛ у хронічній фазі був схожий з профілем у дорослих, за винятком відсутності даних по перикардіальному випоту, плевральному випоту, набряку легенів або легеневої гіпертензії у дітей. Зі 130 дітей із ХМЛ у хронічній фазі, які отримували дазатиніб, 2 (1,5 %) відчували побічні реакції, що призвели до припинення лікування.

Під час проведення клінічних досліджень та післяреєстраційних досліджень у пацієнтів, які застосовували дазатиніб як монотерапію, були виявлені такі побічні реакції, крім відхилень лабораторних показників від норми (див. таблицю 5). Ці реакції представлені за класом системи органів та за частотою проявів. Частота виникнення побічних реакцій класифікована наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних). У межах кожної групи частоти побічні реакції наведені у порядку зменшення їх тяжкості.

Таблиця 5

Інфекції та інвазії	
<i>Дуже часто</i>	інфекція (у тому числі бактеріальна, вірусна, грибова, неуточнена)
<i>Часто</i>	пневмонія (у тому числі бактеріальна, вірусна і грибова), інфекція/запалення верхніх дихальних шляхів, герпесвірусна інфекція (включаючи цитомегаловірус (ЦМВ), ентероколітна інфекція, сепсис (у тому числі незвичні випадки з летальним наслідком)
<i>Частота невідома</i>	реактивація гепатиту В
З боку крові та лімфатичної системи	
<i>Дуже часто</i>	мієлосупресія (включаючи анемію, нейтропенію, тромбоцитопенію)
<i>Часто</i>	фебрильна нейтропенія
<i>Нечасто</i>	лімфаденопатія, лімфопенія
<i>Рідко</i>	справжня еритроцитарна аплазія
З боку імунної системи	
<i>Нечасто</i>	гіперчутливість (у тому числі вузликова еритема)
<i>Рідко</i>	анафілактичний шок
З боку ендокринної системи	
<i>Нечасто</i>	гіпотиреоз
<i>Рідко</i>	гіпертиреоз, тиреоїдит
З боку обміну речовин та харчування	
<i>Часто</i>	порушення апетиту ^a , гіперурикемія

<i>Нечасто</i>	синдром лізису пухлини, дегідратація, гіпоальбумінемія, гіперхолестеринемія
<i>Рідко</i>	цукровий діабет
Порушення психіки	
<i>Часто</i>	депресія, безсоння
<i>Рідко</i>	тривожність, сплутаність свідомості, вплив на лабільність, зниження лібідо
З боку нервової системи	
<i>Дуже часто</i>	головний біль
<i>Часто</i>	невропатія (у тому числі периферична невропатія), запаморочення, дисгевзія, сонливість
<i>Нечасто</i>	ЦНС крововиливи* ^b , синкопе, тремор, амнезія, порушення рівноваги
<i>Рідко</i>	порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака, судоми, неврит зорового нерва, параліч лицьового нерва, деменція, атаксія
З боку органів зору	
<i>Часто</i>	порушення зору (у тому числі візуальні порушення, погіршення зору і зниження гостроти зору), сухість очей
<i>Нечасто</i>	вади зору, кон'юнктивіт, світлобоязнь, слъозотеча
З боку органів слуху та рівноваги	
<i>Часто</i>	шум у вухах
<i>Нечасто</i>	втрата слуху, запаморочення
З боку серця	
<i>Часто</i>	застійна серцева недостатність/серцева дисфункція* ^c , перикардіальний випіт*, аритмія (включаючи тахікардію), відчуття серцебиття
<i>Нечасто</i>	інфаркт міокарда (включаючи летальний)*, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (ЕКГ)*, перикардит, шлуночкова аритмія (у тому числі шлуночкова тахікардія), стенокардія, кардіомегалія, аномалія Т-хвилі ЕКГ, підвищення тропоніну
<i>Рідко</i>	легенева серце, міокардит, гострий коронарний синдром, зупинка серця, RR-пролонгація на ЕКГ ішемічна хвороба серця, плевроперикардит
<i>Частота невідома</i>	фібриляція передсердь/тріпотіння передсердь
З боку судинної системи	
<i>Дуже часто</i>	кровотеча* ^d
<i>Часто</i>	артеріальна гіпертензія, припливи
<i>Нечасто</i>	артеріальна гіпотензія, тромбофлебіт, тромбоз
<i>Рідко</i>	тромбоз глибоких вен, емболія, сітчасте ліведа
<i>Частота невідома</i>	тромботична мікроангіопатія
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	
<i>Дуже часто</i>	плевральний випіт*, задишка
<i>Часто</i>	набряк легенів*, легенева гіпертензія*, легенева інфільтрація, пневмоніт, кашель
<i>Нечасто</i>	легенева артеріальна гіпертензія, бронхоспазм, астма, хілоторакс*
<i>Рідко</i>	легенева емболія, гострий респіраторний дистрес-синдром
<i>Частота невідома</i>	інтерстиціальна хвороба легень
З боку шлунково-кишкового тракту	

<i>Дуже часто</i>	нудота, діарея, блювання, диспепсія, біль у животі
<i>Часто</i>	шлунково-кишкові кровотечі*, коліт (включаючи нейтропенічний коліт), гастрит, запалення слизової оболонки (включаючи мукозит/стоматит), диспепсія, здуття живота, запор, утворення виразок у порожнині рота
<i>Нечасто</i>	панкреатит (включаючи гострий панкреатит), виразка верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, езофагіт, асцит*, анальна тріщина, дисфагія, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
<i>Рідко</i>	протеїногенна гастроентеропатія, кишкова непрохідність, анальний свищ
<i>Частота невідома</i>	летальна шлунково-кишкова кровотеча*
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	
<i>Нечасто</i>	гепатит, холецистит, холестаза
З боку шкіри та підшкірної клітковини	
<i>Дуже часто</i>	шкірні висипання ^e
<i>Часто</i>	алопеція, дерматит (у тому числі екзема), свербіж, акне, сухість шкіри, кропив'янка, гіпергідроз
<i>Нечасто</i>	нейтрофільний дерматоз, фоточутливість, розлад пігментації, панікуліт, шкірна виразка, бульозні висипання, ламкість нігтів, синдром пальмарно-плантарної еритродизестезії, погіршення стану волосся
<i>Рідко</i>	лейкоцитокластний васкуліт, фіброз кожи
<i>Частота невідома</i>	синдром Стівенса–Джонсона ^f
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	
<i>Дуже часто</i>	м'язово-скелетний біль ^g
<i>Часто</i>	артралгія, міалгія, м'язова слабкість, м'язово-скелетна ригідність, м'язовий спазм
<i>Нечасто</i>	рабдоміоліз, остеонекроз, запалення м'язів, тендиніт, артрит
<i>Рідко</i>	затримка злиття епіфізів ^h , затримка росту ^h
З боку нирок та сечовивідних шляхів	
<i>Нечасто</i>	порушення функції нирок (у тому числі ниркова недостатність), підвищення частоти сечовипускання, протеїнурія
<i>Частота невідома</i>	нефротичний синдром
Вагітність, післяпологовий період і перинатальні стани	
<i>Рідко</i>	аборт
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	
<i>Нечасто</i>	гінекомастія, порушення менструального циклу
Загальні порушення та реакції у місці введення препарату	
<i>Дуже часто</i>	периферичні набряки ⁱ , втомлюваність, підвищення температури тіла, набряк обличчя ^j
<i>Часто</i>	астенія, біль, біль у грудях, генералізований набряк ^{*k} , озноб
<i>Нечасто</i>	нездужання, інші поверхневі набряки ^l
<i>Рідко</i>	порушення ходи
Відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження	
<i>Часто</i>	Зменшення маси тіла, збільшення маси тіла
<i>Нечасто</i>	підвищення креатинфосфокінази крові, збільшення гамма-глутамілтрансферази
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	

Часто	забій
-------	-------

- ^a Включає зниження апетиту, почуття швидкого насичення, підвищення апетиту.
- ^b Включає геморагію ЦНС, черепно-мозкову гематому, внутрішньомозковий крововилив, екстрадуральну гематому, внутрішньочерепний крововилив, геморагічний інсульт, субарахноїдальний крововилив, субдуральну гематому та субдуральний крововилив.
- ^c Включає підвищення натрійуретичного пептиду головного мозку, дисфункцію шлуночка, дисфункцію лівого шлуночка, дисфункцію правого шлуночка, серцеву недостатність, гостру серцеву недостатність, хронічну серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, кардіоміопатію, застійну кардіоміопатію, діастолічну дисфункцію, знижену фракцію викиду та шлуночкову недостатність, лівошлуночкову недостатність, правошлуночкову недостатність та шлуночковий гіпокінез.
- ^d Виключає шлунково-кишкові кровотечі та кровотечі ЦНС; ці побічні реакції належать до системно-органного класу порушень з боку шлунково-кишкового тракту та системно-органного класу порушень з боку ЦНС відповідно.
- ^e Включає дерматит, спричинений дією лікарського засобу, почервоніння шкіри, поліморфну еритему, еритродермію, ексfolіативне висипання, генералізовану еритему, генітальне висипання, червону пітницю, білі вугри, пітницю, гнійниковий псоріаз, висипання, еритематозне висипання, везикулярне висипання, генералізоване висипання, макулярне висипання, макуло-папулярне висипання, папулярне висипання, свербіжне висипання, пустульозне висипання, везикулярне висипання, лущення шкіри, шкірний свербіж, токсикодермію, везикулярну кропив'янку та васкулітне висипання.
- ^f У дослідженнях були зафіксовані окремі випадки синдрому Стівенса–Джонсона. Не можна визначити прямого зв'язку цих побічних реакцій із дазатинібом або лікарським засобом, що застосовували одночасно з ним.
- ^g Мускульно-скелетний біль, зафіксований під час або після припинення лікування.
- ^h Частота повідомляється як поширена у педіатричних дослідженнях.
- ⁱ Гравітаційний набряк, локалізований набряк, периферичний набряк.
- ^j Набряк кон'юктиви, набряк очей, припухлість очей, набряк повік, набряк обличчя, набряк губ, макулярний набряк, набряк порожнини рота, орбітальний набряк, періорбітальний набряк, припухлість обличчя.
- ^k Гіперволемія, затримка рідини, шлунково-кишковий набряк, генералізований набряк, набряк, набряк через захворювання серця, перинефрічний випіт, післяпроцедурний набряк, вісцеральний набряк.
- ^k Набряк статевих органів, набряк місця розрізу, генітальний набряк, набряк статевого члена, скротальний набряк, набрякання шкіри, набряк яєчок, вульвовагінальний набряк.
- * Для отримання додаткової інформації див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

Опис окремих побічних реакцій.

Мієлосупресія.

Лікування дазатинібом може спричинити появу анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії. Такі реакції найперше та найчастіше виникають у пацієнтів із ХМЛ або Ph-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі, ніж у пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі (див. розділ «Особливості застосування»).

Кровотеча.

Побічні реакції у вигляді кровотеч спричинені застосуванням препарату, починаючи з петехіальної кровотечі та носової кровотечі та завершуючись кровотечами зі шлунково-кишкового тракту та кровотечами ЦНС 3 або 4 ступеня, були виявлені у пацієнтів, які приймали дазатиніб (див. розділ «Особливості застосування»).

Затримка рідини.

Різні побічні реакції, такі як плевральний випіт, асцит, набряк легенів та перикардальний випіт з або без поверхневого набряку, можна разом описати як «затримка рідини». Під час дослідження вперше діагностованого ХМЛ у хронічній фазі через як мінімум 60 місяців контролю у динаміці побічні реакції у вигляді затримки рідини, пов'язані із застосуванням дазатинібу, включали плевральний випіт (28 %), поверхневий набряк (14 %), легеневу гіпертензію (5 %), генералізований набряк (4 % та перикардальний випіт (4 %).

Застійна серцева недостатність/дисфункція серця та набряк легенів були виявлені у < 2 % пацієнтів. Загальний коефіцієнт виникнення плеврального випоту (усіх ступенів) у зв'язку з застосуванням дазатинібу з часом становило 10 % через 12 місяців, 14 % через 24 місяці, 19 % через 36 місяців, 24 % через 48 місяців та 28 % через 60 місяців. 46 пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, мали повторний плевральний випіт. 17 пацієнтів мали дві окремі побічні реакції, 6 пацієнтів мали три побічні реакції, 18 мали від 4 до 8 побічних реакцій, та 5 мали > 8 випадків плевральних випотів. Медіана часу до першого плеврального випоту

1 або 2 ступеня у зв'язку з застосуванням дазатинібу становила 114 тижнів (діапазон: 4-299 тижнів). Менше 10 % пацієнтів із плевральним випотом мали плевральний випіт тяжкого ступеня (3 або 4 ступеня), пов'язаний із застосуванням дазатинібу. Медіана часу до першого виникнення плеврального випоту, пов'язаного із застосуванням дазатинібу ≥ 3 ступеня, становила 175 тижнів (діапазон: 114–274 тижні). Медіана тривалості плеврального випоту (усіх ступенів), пов'язаного із застосуванням дазатинібу, становила 283 дні (~40 тижнів). Плевральний випіт зазвичай був оборотним та вирішувався шляхом призупинення лікування дазатинібом і застосування діуретиків та інших відповідних додаткових засобів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»). Серед пацієнтів, які лікувалися дазатинібом та мали через це плевральний випіт ($n = 73$), 45 (62 %) було призупинено дозування та 30 (41 %) було зменшено дозу. Окрім того, 34 (47 %) отримували діуретики, 23 (32 %) приймали кортикостероїди, та 20 (27 %) застосовували кортикостероїди та діуретики. 9 (12 %) пацієнтів пройшли терапевтичний плеврацентез. 6 % пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, припинили лікування у зв'язку з виникненням плеврального випоту через препарат. Плевральний випіт не вплинув на здатність пацієнтів отримувати відповідь. Серед пацієнтів, які лікувалися дазатинібом та мали плевральний випіт, 96 % отримали підтверджену повну цитогенетичну відповідь, 82 % отримали велику молекулярну відповідь та 50 % отримали молекулярну відповідь MR4.5, незважаючи на припинення дозування або коригування доз. Див. розділ «Особливості застосування» для отримання додаткової інформації щодо пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі та ХМЛ або Ph-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі. Повідомлялося про випадки хілотораксу у пацієнтів із плевральним випотом. Деякі випадки хілотораксу зникали після припинення прийому дазатинібу, переривання або зниження дози, але більшість випадків потребували додаткового лікування. *Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ).*

ЛАГ (передкапілярна легенева артеріальна гіпертензія, підтверджена зондуванням правих відділів серця) може виникнути під час лікування дазатинібом. У цих випадках ЛАГ виникала після початку лікування дазатинібом, у тому числі після більше року лікування. Пацієнти, у яких виникла ЛАГ під час лікування дазатинібом, часто приймали одночасно лікарські засоби або мали супутні патології додатково до основної пухлини. Покращення гемодинаміки та клінічних показників спостерігалися у пацієнтів з ЛАГ після припинення лікування дазатинібом.

Подовження інтервалу QT.

На III етапі дослідження пацієнтів з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі 1 пацієнт (< 1 %) із загальної кількості пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, мав інтервал QT з коригуванням за формулою Фредеріка > 500 мсек через як мінімум 12 місяців контролю у динаміці (див. розділ «Особливості застосування»). Більше пацієнтів з інтервалом QT з коригуванням за формулою Фредеріка > 500 мсек через як мінімум 60 місяців контролю у динаміці виявлено не було. Під час 5 клінічних досліджень на II етапі у пацієнтів із резистентністю або непереносимістю попереднього лікування, що включало імаїніб, були отримані повторні базові та лікувальні ЕКГ на попередньо визначених часових точках та прочитані централізовано для 865 пацієнтів, які отримували дазатиніб у дозі 70 мг 2 рази на добу. Інтервал QT коригувався для серцевого ритму за допомогою методу Фредеріка. На усіх часових точках після отримання дози препарату на 8-й день

середні зміни щодо базового значення інтервалу, коригованого за формулою Фредеріка (QTcF), становили 4–6 мсек; найвищий 95 % довірчий діапазон становив < 7 мсек. Із 2182 пацієнтів із резистентністю або непереносимістю попереднього лікування, що включало іматиніб, які отримували дазатиніб під час клінічних досліджень, 15 (1 %) мали подовження коригованого інтервалу QT як побічну реакцію. 21 пацієнт (1 %) мав QTcF > 500 мсек (див. розділ «Особливості застосування»).

Серцеві побічні реакції.

Необхідно уважно спостерігати за пацієнтами з факторами ризику або з наявністю в анамнезі серцевих захворювань на прояви клінічних ознак або симптомів, які вказують на дисфункцію серця. Їх необхідно перевірити та лікувати відповідним чином (див. розділ «Особливості застосування»).

Реактивація гепатиту В.

Реактивація гепатиту В пов'язана з інгібіторами тирозинкінази BCR-ABL. Деякі випадки призводили до гострої печінкової недостатності або фульмінантного гепатиту, що призвело до пересадки печінки або летального наслідку (див. розділ «Особливості застосування»).

На III етапі дослідження оптимізації дозування у пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі при резистентності або непереносимості попереднього лікування, що включало іматиніб (медіана тривалості лікування – 30 місяців), рівень появи плеврального випоту та застійної серцевої недостатності/дисфункції серця був нижчим, ніж у пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, приймаючи дозу 100 мг 1 раз на добу порівняно з пацієнтами, які лікувалися дазатинібом, приймаючи 70 мг препарату 2 рази на добу. Мієлосупресія також виникала рідше у групи, яка приймала 100 мг препарату 1 раз на добу (див. «Відхилення від норми за результатами лабораторного аналізу» нижче). Медіана тривалості лікування групи, яка приймала препарат у дозі 100 мг 1 раз на добу, становила 37 місяців (діапазон – 1–91 місяців). Сумарні коефіцієнти обраних побічних реакцій після застосування 100 мг препарату 1 раз на добу як рекомендованої початкової дози представлені у таблиці 6а.

Таблиця 6а

Окремі побічні реакції, відзначені у дослідженні з оптимізації дози 3 фази (непереносимість іматиніб або резистентна хронічна фаза ХМЛ) ^а						
	Мінімум 2 роки спостереження		Мінімум 5 років спостереження	Мінімум 7 років спостереження		
	Усі випадки	3-4 ступеня	Усі випадки	3-4 ступеня	Усі випадки	3-4 ступеня
Переважаючий прояв	Процент (%) пацієнтів					
Діарея	27	2	28	2	28	2
Затримка рідини	34	4	42	6	48	7
Поверхневий набряк	18	0	21	0	22	0
Плевральний випіт	18	2	24	4	28	5
Генералізований набряк	3	0	4	0	4	0
Перикардіальний випіт	2	1	2	1	3	1
Легенева гіпертензія	0	0	0	0	2	1
Кровотеча	11	1	11	1	12	1

Шлунково-кишкові кровотечі	2	1	2	1	2	1
----------------------------	---	---	---	---	---	---

а- Дослідження оптимізації дози 3 фази представлені у рекомендованій початковій дозі 100 мг 1 раз на добу (n = 165) популяції.

На III етапі дослідження оптимізації дозування у пацієнтів з ХМЛ та Rh-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі медіана тривалості лікування становила 14 місяців для ХМЛ у фазі акселерації, 3 місяці для мієлоїдного бластного ХМЛ, 4 місяці для лімфатичного бластного ХМЛ та 3 місяці для Rh-позитивного ГЛЛ. Обрані побічні реакції, які виникли під час застосування рекомендованої початкової дози у 140 мг 1 раз на добу, представлені у таблиці 6б. Курс лікування при застосуванні 70 мг препарату 2 рази на добу також досліджувався. Курс лікування при застосуванні 140 мг препарату 1 раз на добу показав профіль ефективності порівняно із застосуванням 70 мг препарату 2 рази на добу, а також прийнятніші показники безпеки.

Таблиця 6б

Окремі побічні реакції, відзначені у дослідженні з оптимізації дози 3 фази: прогресуюча фаза ХМЛ и Rh + ГЛЛ ^a		
	140 мг 1 раз на добу n = 304	
	Усі випадки	ступеня
Переважаючий прояв	Процент (%) пацієнтів	
Діарея	28	3
Затримка рідини	33	7
Поверхневий набряк	15	< 1
Плевральний випіт	20	6
Генералізований набряк	2	0
Застійна серцева недостатність/серцева дисфункція ^b	1	0
Перикардіальний випіт	2	1
Набряк легенів	1	1
Кровотеча	23	8
Шлунково-кишкові кровотечі	8	6

^a Результати 3 етапу дослідження оптимізації дозування, проведеного з рекомендованою початковою дозою 140 мг 1 раз на добу серед (n = 304) пацієнтів під час дворічного дослідження у динаміці.

^b Включає дисфункцію шлуночка, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, кардіоміопатію, застійну кардіоміопатію, діастолічну дисфункцію, знижену фракцію викиду та шлуночкову недостатність.

Крім того, було проведено два дослідження у дітей у загальній кількості 161 пацієнт з Rh + ГЛЛ, у яких дазатиніб застосовували у комбінації з хіміотерапією. В основному дослідженні 106 дітей отримували дазатиніб у поєднанні з хіміотерапією з безперервним режимом дозування. У допоміжному дослідженні з 55 дітей 35 отримували дазатиніб у поєднанні з хіміотерапією з перерваним режимом дозування (2 тижні після лікування, потім від одного до 2 тижнів) і 20 отримували дазатиніб у поєднанні з хіміотерапією на постійній схемі дозування. У 126 дітей, які отримували дазатиніб у режимі безперервного дозування, середня тривалість терапії становила 23,6 місяця (від 1,4 до 33 місяця).

Зі 126 дітей, які отримували дазатиніб у режимі безперервного дозування, 2 (1,6 %) отримали побічні реакції, що призвели до припинення лікування. Побічні реакції, про які повідомляли у цих двох педіатричних дослідженнях, із частотою $\geq 10\%$ у пацієнтів, які отримували режим безперервного дозування, наведені в таблиці 7. Плевральний випіт був зареєстрований у 7 (5,6 %) пацієнтів цієї групи, тому не включено в таблицю 7.

Побічні реакції відзначені в $\geq 10\%$ дітей з Ph + ГЛЛ, які застосовували дазатиніб у безперервному режимі дозування у поєднанні з хіміотерапією (n = 126).

Таблиця 7

Побічна реакція	Відсоток (%) пацієнтів	
	Усі випадки	3-4 ступеня
Фебрильна нейтропенія	27,0	26,2
Нудота	20,6	5,6
Блювання	20,6	4,8
Біль у животі	14,3	3,2
Діарея	12,7	4,8
Пірексія	12,7	5,6
Головний біль	11,1	4,8
Зменшився апетит	10,3	4,8
Втома	10,3	0

Відхилення від норми за результатами лабораторного аналізу

Гематологія.

Під час III етапу дослідження вперше діагностованого ХМЛ у хронічній фазі було виявлено такі лабораторні відхилення від норми 3 або 4 ступеня у пацієнтів, які приймали дазатиніб, через як мінімум 12 місяців контролю у динаміці: нейтропенія (21 %), тромбоцитопенія (19 %) та анемія (10 %). Через як мінімум 60 місяців контролю у динаміці сумарні коефіцієнти нейтропенії, тромбоцитопенії та анемії становили 29 %, 22 % та 13 % відповідно.

Серед пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, які мали мієлосупресію 3 або 4 ступеня, одужання в цілому наставало після призупинення приймання препарату та/або після зменшення дозування та припинення лікування у 1,6 % пацієнтів через як мінімум 12 місяців контролю у динаміці. Через як мінімум 60 місяців контролю у динаміці сумарний коефіцієнт припинення лікування через мієлосупресію 3 або 4 ступеня становив 2,3 %.

У пацієнтів із ХМЛ при резистентності або непереносимості попереднього лікування, що включало імаїніб, відповідною виявленою патологією була цитопенія (тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія). Проте поява цитопенії також залежала від стадії захворювання. Частота виникнення гематологічних відхилень 3 та 4 ступеня представлена у таблиці 8.

Таблиця 8

Частота виникнення гематологічних відхилень 3 та 4 ступеня у клінічних дослідженнях у пацієнтів з резистентністю або непереносимістю до попередньої імаїніб-терапії ^a				
	Хронічна фаза (n = 165) ^b	Фаза акселерації (n = 157) ^c	Мієлоїдна бластна фаза (n = 74) ^c	Лімфоїдна бластна фаза Ph + ГЛЛ (n = 168) ^c
	Процент (%) пацієнтів			
Гематологічні показники				
Нейтропенія	36	58	77	76
Тромбоцитопенія	23	63	78	74
Анемія	13	47	74	44

^a- Дослідження оптимізації дози 3 фази представлені у дворічному спостереженні.

^b- Результати дослідження CA180-034 в рекомендованій початковій дозі 100 мг 1 раз на добу.

^c- Результати дослідження CA180-035 в рекомендованій початковій дозі 140 мг 1 раз на добу.

Гематологічні відхилення: нейтропенія (3 ступеня $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/\text{л}$, 4 ступеня $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$); тромбоцитопенія (3 ступеня $\geq 25 - < 50 \times 10^9/\text{л}$, 4 ступеня $< 25 \times 10^9/\text{л}$); анемія (рівень гемоглобіну $3 \geq 65 - < 80 \text{ г/л}$, 4 ступеня $< 65 \text{ г/л}$). Сумарна цитопенія 3 або 4 ступеня серед пацієнтів, які лікувалися препаратом у дозуванні 100 мг 1 раз на добу,

була подібна в періодах 2 та 5 років, включаючи нейропенію (35 % порівняно з 36 %), тромбоцитопенію (23 % порівняно з 24 %) та анемію (13 % порівняно з 13 %). Серед пацієнтів з мієлосупресією 3 або 4 ступеня одужання в цілому наставало після призупинення приймання препарату та/або після зменшення дозування та припинення лікування у 5 % пацієнтів. Більшість пацієнтів продовжувало лікування, але мієлосупресія вже не виникала.

Біохімія.

Під час проведення дослідження вперше діагностованого ХМЛ у хронічній фазі було виявлено гіпофосфатемію 3 або 4 ступеня у 4 % пацієнтів, які лікувалися дазатинібом, а також підвищення трансамінази, креатиніну та білірубину 3 або 4 ступеня у ≤ 1 % пацієнтів через як мінімум 12 місяців контролю у динаміці. Через як мінімум 60 місяців контролю у динаміці сумарний коефіцієнт гіпофосфатемії 3 або 4 ступеня становив 7 %, підвищення креатиніну та білірубину 3 або 4 ступеня – 1 %, а коефіцієнт підвищення трансамінази 3 або 4 ступеня залишився 1 %. Лікування дазатинібом не припинялося через наявність представлених біохімічних лабораторних показників.

2 роки контролю у динаміці.

Підвищення трансамінази або білірубину 3 або 4 ступеня було виявлено у 1 % пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі (при резистентності або непереносимості іматинібу), але такі показники виявилися в 1–7 % пацієнтів із ХМЛ та Ph-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі. Зазвичай вони контролювалися шляхом зменшення дозування або припинення застосування препарату. На III етапі дослідження оптимізації дозування при лікуванні ХМЛ у хронічній фазі підвищення трансамінази або білірубину 3 або 4 ступеня було виявлено в ≤ 1 % пацієнтів з подібним захворюванням серед чотирьох груп, які проходили лікування. На III етапі дослідження оптимізації дозування при лікуванні ХМЛ або Ph-позитивного ГЛЛ у прогресуючій фазі підвищення трансамінази або білірубину 3 або 4 ступеня було виявлено в 1–5 % пацієнтів серед груп, які проходили лікування. Приблизно у 5 % пацієнтів, які лікувалися дазатинібом та мали нормальний рівень показників, у деякий момент виникла перехідна гіпокальціємія 3 або 4 ступеня під час дослідження. Загалом зв'язку між зменшенням кальцію та клінічними симптомами не було. Пацієнти з гіпокальціємією 3 або 4 ступеня часто одужували від цього захворювання шляхом перорального застосування кальцію. Гіпокальціємія, гіпокаліємія та гіпофосфатемія 3 або 4 ступеня виявилися у пацієнтів із ХМЛ усіх фаз, але найчастіше – у пацієнтів з мієлоїдним або лімфоїдним бластним ХМЛ та Ph-позитивним ГЛЛ. Підвищення креатиніну 3 або 4 ступеня виникло в < 1 % пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та частіше в 1–4 % пацієнтів із ХМЛ у прогресуючій фазі.

Діти.

Профіль безпеки при застосуванні дазатинібу у вигляді монотерапії у дітей з Ph + ХМЛ у хронічній фазі був порівнянний із профілем безпеки у дорослих. Профіль безпеки при застосуванні дазатинібу у поєднанні з хіміотерапією у дітей з Ph+ ГЛЛ відповідав відомому профілю безпеки дазатинібу у дорослих та очікуваним ефектам хіміотерапії, за винятком більш низького показника плеврального випоту у дітей порівняно з дорослими. У педіатричних дослідженнях терапії ХМЛ показники лабораторних відхилень були аналогічними з відомим профілем лабораторних показників у дорослих.

У педіатричних дослідженнях терапії ГЛЛ показники лабораторних відхилень відповідали відомому профілю лабораторних показників у дорослих у контексті пацієнтів із гострим лейкозом, як отримували хіміотерапію.

Особливі групи населення.

Хоча результати дослідження безпеки дазатинібу для пацієнтів літнього віку подібні до результатів груп із меншим віком, є більша вірогідність того, що у пацієнтів віком від 65 років виникнуть побічні реакції, які відзначаються, зазвичай такі як стомленість, плевральний випіт, задишка, кашель, кровотеча з нижнього відділу шлунково-кишкового тракту та порушення апетиту, а також є більша вірогідність виникнення менш частих

побічних реакцій, таких як здуття живота, запаморочення, перикардіальний випіт, застійна серцева недостатність та зниження маси тіла. Тому пацієнтів літнього віку необхідно ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 60 таблеток у флаконі з поліетилену високої щільності із поліпропіленовою кришкою з системою захисту від відкриття дітьми, по 1 флакону в картонній коробці (для дозування 20 мг, 50 мг, 70 мг).

По 30 таблеток у флаконі з поліетилену високої щільності із поліпропіленовою кришкою з системою захисту від відкриття дітьми, по 1 флакону в картонній коробці (для дозування 140 мг).

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. К/Кастелло, №1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.