

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20 г.  
№ \_\_\_\_\_

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
ЗАТИНИБ 50  
ЗАТИНИБ 70**

**Торговое название**

ЗАТИНИБ 50

ЗАТИНИБ 70

**Международное непатентованное название**

Дазатиниб

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 70 мг

**Состав**

Одна таблетка содержит:

*активное вещество* – дазатиниба безводного – 50.00 мг или 70.00 мг

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

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

**Описание**

Таблетки овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или кремового цвета (ЗАТИНИБ 50).

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или кремового цвета (ЗАТИНИБ 70).

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство. Ингибитор протеинтирозинкиназы.  
Дазатиниб.  
Код АТХ L01XE06

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Дазатиниб быстро всасывается при пероральном введении, максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) дазатиниба наблюдалась через 0.5 - 6 часов ( $T_{max}$ ) после приема внутрь. Площадь под кривой “концентрация-время” (AUC) и элиминация пропорциональны дозе в диапазоне доз от 15 мг до 240 мг/сут. Период полувыведения дазатиниба составляет 3 - 5 часов. При приеме 100 мг дазатиниба через 30 минут после приема пищи с высоким содержанием жира отмечается увеличение средней AUC на 14%. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание.

#### *Распределение*

Дазатиниб имеет кажущийся объем распределения 2505л, что свидетельствует о значительном распределении во внесосудистом пространстве. In vitro дазатиниб и его активный метаболит связывались с белками плазмы человека на 96% и 93%, соответственно, независимо от концентрации в диапазоне 100-500 нг/мл.

#### *Метаболизм*

Дазатиниб активно метаболизируется в организме человека, главным образом с помощью фермента CYP 3A4 цитохрома P450. CYP3A4 является основным ферментом, участвующим в образовании активного метаболита. Флаavin-содержащая монооксигеназа 3 и уридиндифосфатглюкуронозил-трансфераза также участвуют в образовании метаболитов дазатиниба. В микросомах печени человека дазатиниб проявлял слабое независимое от времени ингибирующее действие в отношении CYP3A4. AUC активного метаболита дазатиниба составляет примерно 5% AUC дазатиниба. Вероятно, активный метаболит не играет большой роли в фармакологическом действии дазатиниба. Описаны и другие неактивные окисленные метаболиты дазатиниба.

#### *Выведение*

Препарат выводится преимущественно калом, в основном в виде метаболитов. После однократного приема внутрь  $^{14}C$ -дазатиниба примерно 4% и 85% радиоактивности выводится с мочой и калом, соответственно, за 10 дней. Неизмененный дазатиниб составляет 0,1% и 19% дозы, выводимой с мочой и калом, соответственно, а остальная часть дозы представлена метаболитами.

Фармакокинетику дазатиниба изучали у 8 пациентов с умеренными нарушениями функции печени после однократного приема препарата в

дозе 50 мг и у 5 пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени после однократного приема препарата в дозе 20 мг в сравнении с фармакокинетикой у здоровых добровольцев после приема препарата в дозе 70 мг. Значения  $C_{max}$  и AUC для дазатиниба были ниже на 47 и 8% соответственно при умеренном повреждении печени, по сравнению со значениями  $C_{max}$  и AUC у здоровых добровольцев. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени снижение значений  $C_{max}$  и AUC для дазатиниба достигало 43 и 28% соответственно.

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетика дазатиниба не изменяется.

### **Фармакодинамика**

Дазатиниб в наномолярных концентрациях ингибирует активность следующих тирозинкиназ: BCR-ABL, семейство SRC (SRC, LCK, YES, FYN), вместе с рядом других выбранных онкогенных киназ, включая c-KIT, киназу эфринового (EPH) рецептора и PDGF $\beta$ -рецептор. Дазатиниб связывается с активной и неактивной формами фермента BCR-ABL и в субнаномолярных концентрациях (0,6–0,8 нмоль/мл) ингибирует ее.

In vitro дазатиниб проявлял активность (активен) в лейкозных клеточных линиях, как чувствительных, так и резистентных к иматинибу. Дазатиниб ингибирует рост клеточных линий хронического миелолейкоза и острого лимфобластного лейкоза с гиперэкспрессией BCR-ABL. В условиях тестов дазатиниб преодолевал резистентность к иматинибу, связанную с мутациями домена BCR-ABL киназы, активацией альтернативных сигнальных путей, включающих киназы семейства SRC (LYN, HCK) и гиперэкспрессией гена лекарственной полирезистентности.

### **Показания к применению**

- впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелолейкоз в хронической фазе у взрослых;
- хронический миелолейкоз в хронической фазе, фазе акселерации или фазе лимфоидного или миелоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предшествующей терапии, включая иматиниб;
- острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (Ph+ ALL), при резистентности или непереносимости предшествующей терапии.

### **Способ применения и дозы**

Таблетки не следует измельчать или делить, необходимо проглатывать их целиком, независимо от приема пищи.

Рекомендуемые начальные дозы ЗАТИНИБА:

- в хронической фазе хронического миелолейкоза - 100 мг 1 раз в день (утром или вечером);

- в фазе акселерации, в фазе лимфоидного или миелоидного бластного криза, или Ph-позитивном остром лимфобластном лейкозе - 140 мг 1 раз в день (утром или вечером).

Изменение дозы возможно с учетом клинического ответа и переносимости препарата пациентом.

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

- 140 мг 1 раз в день — при хронической фазе хронического миелолейкоза;  
- 180 мг 1 раз в день — при продвинутых фазах хронического миелолейкоза (фаза акселерации или бластного криза) или остром лимфобластном лейкозе с положительной филадельфийской хромосомой.

Прием препарата прекращают при возникновении признаков прогрессирования заболевания или непереносимости препарата пациентом.

*Коррекция дозы вследствие побочных эффектов*

*Миелосупрессия*

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

*Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении*

*Хроническая фаза хронического миелолейкоза (начальная доза — 100 мг 1 раз в день)*

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

1. Сделать перерыв в лечении препаратом Затиниб до достижения абсолютного числа нейтрофилов  $\geq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$  и числа тромбоцитов  $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$ .

2. Возобновить терапию в прежней дозе, если восстановление происходит в течение  $\leq 7$  дней.

3. При количестве тромбоцитов  $<25 \cdot 10^9/\text{л}$  или абсолютном числе нейтрофилов  $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , наблюдающихся более 7 дней — сделать перерыв в лечении и, после достижения исходных показателей, терапию возобновить в сниженной дозе 80 мг 1 раз в день (второй эпизод). При возникновении третьего эпизода дозу ЗАТИНИБ снижают до 50 мг 1 раз в день (для пациентов с вновь выявленным хроническим миелолейкозом) или прекращают лечение (для пациентов с устойчивостью или непереносимостью предшествующей терапии, включая иматиниб).

*Хронический миелолейкоз (в фазе акселерации или бластного криза) и острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (начальная доза — 140 мг 1 раз в день)*

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

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

При развитии тяжелых негематологических побочных эффектов лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики побочного эффекта или до улучшения состояния пациента. Лечение можно возобновить в сниженной дозе.

#### *Негематологические побочные реакции*

При умеренной 2-й степени негематологической побочной реакции следует прервать лечение дазатинибом до исчезновения симптомов побочного эффекта или вернуться к прежней дозе. Лечение можно возобновить в прежней дозе, если это первое проявление побочной реакции, или в сниженной дозе, если это повторяющееся. При тяжелой 3 или 4 степени негематологической побочной реакции следует отменить лечение до исчезновения симптомов побочного эффекта. После этого лечение может быть возобновлено в случае необходимости в сниженной дозе в зависимости от тяжести побочной реакции. Для пациентов с хронической фазой ХМЛ, получавших 100 мг препарата один раз в день, рекомендуется при необходимости снизить дозы до 80 мг один раз в день, с последующим снижением с 80 мг один раз в день до 50 мг один раз в день. Для пациентов с прогрессирующей фазой ХМЛ или Ph + ALL, которые получали 140 мг один раз в день, рекомендуется при необходимости снижение дозы до 100 мг один раз в день, с последующим снижением от 100 мг один раз в день до 50 мг один раз в день.

#### *Плевральный выпот*

При наличии плеврального выпота следует прервать лечение дазатинибом до исчезновения симптомов данного явления или вернуться к прежней дозе. Если состояние пациента не улучшится в течение примерно одной недели, необходимо рассмотреть применение диуретиков или кортикостероидов или обоих одновременно. После улучшения состояния пациента, лечение дазатинибом можно возобновить на том же уровне дозы. В случае рецидива побочного действия лечение дазатинибом можно возобновить в сниженной дозе. После исчезновения симптомов тяжелой 3 или 4 степени побочной реакции лечение может быть возобновлено в сниженной дозе в зависимости от тяжести реакции.

### *Применение при нарушении функции почек*

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

### *Применение при нарушении функции печени*

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

### *Применение у пациентов пожилого возраста*

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

## **Побочные действия**

Наиболее распространенными побочными реакциями при лечении больных с впервые диагностированной хронической фазе ХМЛ являются задержка жидкости (в том числе плеврит) (19%), диарея (17%), головная боль (12%), сыпь (11%), костно-мышечная боль (11%), тошнота (8%), усталость (8%), миалгия (6%), рвота (5%), и воспаление мышц (4%). Дополнительно были получены сообщения о следующих нежелательных явлениях: кожная сыпь (14%), костно-мышечные боли (14%), головная боль (13%), усталость (11%), тошнота (10%), миалгия (7%), рвота (5%), а также воспаление мышц или судороги (5%). При лечении больных с резистентностью или непереносимостью предварительной терапии иматинибом наиболее распространенными побочными реакциями были задержка жидкости (в том числе плеврит), диарея, головная боль, тошнота, кожная сыпь, одышка, кровотечение, усталость, скелетно-мышечные боли, инфекции, рвота, кашель, боль в животе и гипертермия (повышение температуры тела). В клинических исследованиях с пациентами с резистентностью или непереносимостью иматиниба, было рекомендовано прекратить прием иматиниба по крайней мере за 7 дней до начала лечения ЗАТИНИБОМ.

### Табличный список побочных реакций

Реакции представлены по системам и органам, а также классифицируются по частоте. Частота определяется следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ); *часто* ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); *редко* ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); *очень редко* ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ); неизвестно (не может быть оценено).

Внутри каждой частотной группировки, побочные реакции представлены в порядке убывания по тяжести явления.

<b>Таблица 2: Табличное резюме побочных реакций</b>	
<b>Инфекции и инвазии</b>	
<i>Очень часто</i>	инфекции (в том числе бактериальные, вирусные, грибковые и др.)

часто	пневмония (в том числе бактериальные, вирусные и грибковые), ОРЗ / воспаления, инфекции вируса герпеса, энтероколит инфекции, сепсис (в том числе редкие случаи с летальным исходом)
<i>Неизвестный</i>	гепатит В реактивации
<b>Кровь и лимфатическая система</b>	
<i>Очень часто</i>	миелосупрессия (в том числе анемия, нейтропения, тромбоцитопения)
часто	фебрильная нейтропения
<i>редко</i>	лимфаденопатия, лимфопения
<i>очень редко</i>	аплазия
<b>Со стороны иммунной системы</b>	
<i>редко</i>	гиперчувствительность (включая эритему)
<b>Со стороны эндокринных органов</b>	
<i>редко</i>	гипотиреоз
<i>очень редко</i>	тиреотоксикоз, тиреоидит
<b>Обменные нарушения</b>	
часто	изменение аппетита, гиперурикемия
<i>редко</i>	синдром лизиса опухоли, обезвоживание, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия
<i>редко</i>	сахарный диабет
<b>Психические расстройства</b>	
часто	депрессия, бессонница
<i>редко</i>	тревога, состояние спутанности, лабильность, уменьшение либидо
<b>Со стороны нервной системы</b>	
<i>Очень часто</i>	Головная боль
часто	невропатии (включая периферическую невропатию), головокружение, дисгевзия, сонливость
<i>редко</i>	кровотечения ЦНС * <sup>б</sup> , обмороки, тремор, амнезия, нарушение равновесия
<i>очень редко</i>	нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги, неврит зрительного нерва, паралич VII нерва, деменция, атаксия
<b>Со стороны органов зрения</b>	
часто	визуальные расстройства (в том числе нарушения зрения, снижение зрения), сухость глаз

<i>редко</i>	нарушение зрения, конъюнктивит, светобоязнь, слезотечение
<b>Со стороны органов слуха</b>	
часто	звон в ушах
<i>редко</i>	потеря слуха, головокружение
<b>Со стороны сердца</b>	
часто	застойная сердечная недостаточность / сердечная дисфункция * <sup>c</sup> , перикардит *, аритмия (включая тахикардию), учащенное сердцебиение
<i>редко</i>	инфаркт миокарда (в том числе с смертельным исходом) *, пролонгация интервала QT*, перикардит, желудочковая аритмия (в т.ч. желудочковая тахикардия), стенокардия, кардиомегалия, изменение зубца T на электрокардиограмме
<i>очень редко</i>	легочное сердце, миокардит, острый коронарный синдром, остановка сердца, пролонгация интервала PR, заболевания коронарной артерии,
<i>неизвестно</i>	фибрилляция предсердий / трепетание предсердий
<b>Сосудистые расстройства</b>	
<i>Очень часто</i>	кровоизлияние * <sup>d</sup>
часто	артериальная гипертензия, гиперемия
<i>редко</i>	гипотензия, тромбофлебит
<i>очень редко</i>	тромбоз глубоких вен, эмболия
<b>Со стороны дыхательной системы</b>	
<i>Очень часто</i>	плеврит *, одышка
часто	отек легких *, легочная гипертензия *, инфильтрация легких, пневмонит, кашель
<i>редко</i>	легочная артериальная гипертензия, бронхоспазм, астма
<i>очень редко</i>	легочная эмболия, острый респираторный дистресс-синдром
<i>неизвестно</i>	коллагеновая болезнь легкого
<b>Со стороны органов желудочно-кишечного тракта</b>	
<i>Очень часто</i>	диарея, рвота, тошнота, боли в животе
часто	желудочно-кишечные кровотечения *, колит (включая нейтропенический колит), гастрит, воспаление слизистой оболочки (включая мукозит / стоматит), диспепсия, вздутие живота, запоры
<i>редко</i>	панкреатит (в том числе острый панкреатит), эзофагит, асцит *, трещины заднего прохода, дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь



<i>очень редко</i>	гастроэнтеропатии, кишечная непроходимость, анальный свищ
<i>неизвестно</i>	желудочно-кишечные кровотечения * с смертельным исходом
<b>Со стороны гепатобилиарной системы</b>	
<i>редко</i>	гепатит, холецистит, холестааз
<b>Заболевания кожи и подкожной клетчатки</b>	
<i>Очень часто</i>	кожная сыпь <sup>е</sup>
<i>часто</i>	алопеция, дерматит (включая экзему), зуд, угри, сухость кожи, крапивница, гипергидроз
<i>редко</i>	нейтрофильный дерматоз, фотосенсибилизация, пигментация, панникулит, кожные язвы, заболевания ногтей, ладонно-подошвенный синдром, заболевания волос
<i>очень редко</i>	лейкоцитокластический васкулит, фиброз кожи
<i>неизвестно</i>	синдром Стивенса-Джонсона <sup>F</sup>
<b>Со стороны костно-мышечной системы</b>	
<i>Очень часто</i>	костно-мышечные боли
<i>часто</i>	артралгия, миалгия, мышечная слабость, ригидность опорно-двигательного аппарата, мышечные спазмы
<i>редко</i>	рабдомиолиз, остеонекроз, воспаление мышц, тендинит, артрит
<b>Со стороны мочевыделительной системы</b>	
<i>редко</i>	почечная недостаточность, частое мочеиспускание, протеинурия
<b>Беременность, послеродовой период и перинатальный период</b>	
<i>редко</i>	аборт
<b>Со стороны репродуктивной системы и молочной железы</b>	
<i>редко</i>	гинекомастия, нарушение менструального цикла
<b>Общие нарушения</b>	
<i>очень часто</i>	периферические отеки <sup>Г</sup> , усталость, гипертермия, отек лица <sup>ч</sup>
<i>часто</i>	астения, боль, боль в груди, генерализованные отеки * <sup>I</sup> , озноб
<i>редко</i>	общее недомогание, отеки <sup>J</sup>
<i>очень редко</i>	нарушения походки
<b>Клиническое физикальное исследование</b>	
<i>часто</i>	увеличение или уменьшение веса
<i>редко</i>	Увеличение содержания креатинфосфокиназы увеличилась, гамма-глутамилтрансферазы увеличилась
<b>Другое</b>	
<i>часто</i>	контузия

Включает снижение аппетита, чувство быстрого насыщения, повышенный аппетит.

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

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

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

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

<sup>e</sup> были зарегистрированы случаи синдрома Стивенса-Джонсона, где причинно-следственная связь с приемом препарата не была установлена.

<sup>г</sup> гравитационный отек, локализованные отеки, периферические отеки.

<sup>ч</sup> отеки конъюнктивы, отеки глаз, отеки век, отеки лица, отеки губ, отеки макулы, орбитальные отеки, периорбитальные отеки, отеки лица, отеки губ.

<sup>я</sup> задержка жидкости, генерализованные отеки, сердечные отеки, постпроцедурные отеки, отеки внутренних органов.

<sup>л</sup> генитальные отеки.

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

#### Описание отдельных побочных реакций

##### *Миелосуппрессия*

Лечение препаратом ЗАТИНИБ вызывает анемию, нейтропению и тромбоцитопению. Обычно данные явления чаще встречаются у пациентов с поздними стадиями фазы ХМЛ или Ph + ALL, чем в хронической фазе ХМЛ.

##### *Кровотечение*

Применение препарата сопровождается с повышенным риском кровотечений, начиная от петехий и носовых кровотечений до кровотечений ЦНС и органов желудочно-кишечного тракта.

### *Задержка жидкости*

Описаны различные побочные реакции, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и экссудативный перикардит с или без генерализованных отеков. В ходе исследований наблюдались следующие нежелательные явления, связанных с задержкой жидкости: плеврит (28%), отеки (14%), легочная гипертензия (5%), генерализованные отеки (4%), перикардит (4%). Застойная сердечная недостаточность / сердечная дисфункция и отек легких были отмечены у <2% пациентов.

### *Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)*

Подтверждено наличие легочной артериальной гипертензии с применением препарата. Отмечено улучшение гемодинамических и клинических показателей у пациентов с ЛАГ после отмены дазатиниба.

### *Удлинение интервала QT*

В исследовании III фазы у пациентов с впервые диагностированной хронической фазой ХМЛ, у <1% пациентов, получавших лечение дазатинибом, зарегистрирована продолжительность интервала QT > 500 мс.

### *Сердечные заболевания*

Пациенты с факторами риска или болезнями сердца в анамнезе должны быть тщательно проверены на наличие признаков или симптомов с сердечной дисфункции.

### *Гепатит В реактивации*

Зарегистрированы случаи реактивации гепатита В в ходе лечения дазатинибом. В некоторых случаях это приводило к острой печеночной недостаточности или молниеносному гепатиту, приводящему к трансплантации печени или смертельному исходу.

### *Другие специальные группы населения*

У пациентов в возрасте от 65 лет и старше часто сообщалось о побочных реакциях, таких как усталость, плеврит, одышка, кашель, снижение желудочно-кишечного кровотечения и расстройство аппетита и менее часто сообщалось о побочных реакциях, таких как вздутие живота, головокружение, экссудативный перикардит, застойная сердечная недостаточность, а также снижение веса.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к дазатинибу или другим компонентам препарата.
- наследственная непереносимость лактозы, недостаточность Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

*С осторожностью*

- печеночная недостаточность; одновременный прием антикоагулянтов и препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов; удлинение интервала QT или риск его удлинения (также при одновременном приеме препаратов, удлиняющих интервал QT); одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном.

### **Лекарственное взаимодействие**

*Ингибиторы CYP3A4:* Ингибиторы активности CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нельфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) могут повышать концентрацию ЗАТИНИБА в плазме крови. Грейпфрутовый сок также может повышать концентрацию Дазатиниба в плазме, поэтому следует избегать их совместного применения с ЗАТИНИБОМ. По возможности, рекомендуется назначать альтернативные препараты, не обладающие (или обладающие в минимальной степени) способностью ингибировать этот изофермент. В случае необходимости совместного применения ингибиторов CYP3A4 и Дазатиниба, на основании фармакокинетики, следует рассматривать снижение дозы ЗАТИНИБа до 20 мг/сут. ежедневно, для пациентов, принимающих препарат 100 мг в день. Для пациентов, принимающих Дазатиниб 140 мг ежедневно, снижение дозы ЗАТИНИБа должно быть до 40 мг в день. Пациенты, у которых не удастся избежать системного приема мощного ингибитора изофермента CYP3A4, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления признаков токсичности.

Если все же отмечается непереносимость ЗАТИНИБа после снижения дозы, необходимо отменить ингибитор CYP3A4, либо следует отменить прием Дазатиниба до тех пор, пока не прекратится лечение ингибиторами CYP3A4. После прекращения терапии ингибиторами CYP3A4, увеличение дозы ЗАТИНИБа должно быть не раньше, чем через 1 неделю.

*Индукторы CYP3A4:* Индукторы CYP3A4 могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме. Пациентам, которым назначены индукторы CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал), вместо этих препаратов следует назначать препараты, не обладающие (или обладающие в минимальной степени) способностью индуцировать этот изофермент.

Препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) могут вызывать снижение концентрации дазатиниба в плазме крови, поэтому они не должны использоваться при лечении ЗАТИНИБОМ.

При необходимости назначения индукторов CYP3A4 следует рассмотреть повышение дозы ЗАТИНИБа. При увеличении дозы дазатиниба необходим тщательный контроль за пациентами, для своевременного выявления признаков токсичности.

*Антациды:* Одновременное применение ЗАТИНИБа и антацидов нежелательно. Если антациды необходимы, рекомендуется их принимать не менее чем за 2 часа или через 2 часа после приема ЗАТИНИБа.

*Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы:* длительное подавление секреции соляной кислоты блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы (например, фамотидином и омепразолом) может уменьшать концентрацию дазатиниба. Одновременное применение этих препаратов и ЗАТИНИБа не рекомендуется.

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

### **Особые указания**

В настоящее время данных по применению дазатиниба в Казахстане недостаточно, так как он относится к орфанным препаратам.

В разовой дозе ЗАТИНИБ 50 содержится лактозы моногидрат - 67.500 мг, ЗАТИНИБ 70 - 94.500 мг, поэтому пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, недостаточностью Lapp-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат. С осторожностью назначают больным сахарным диабетом.

#### *Угнетение костного мозга*

При лечении ЗАТИНИБом могут возникать тяжелые (3 и 4 степени по классификации NCI CTC) тромбоцитопения, анемия и нейтропения. Чаще они регистрируются у пациентов с далеко зашедшей фазой хронического миелолейкоза или острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой, чем у пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза. Полный клинический анализ крови следует проводить еженедельно первые 2 месяца лечения, а затем ежемесячно или чаще, по клиническим показаниям. Угнетение костного мозга обычно обратимо и проходит при временной отмене или снижении дозы ЗАТИНИБа.

#### *Кровотечения*

Большинство случаев кровотечений были связаны с тяжелой тромбоцитопенией. Тяжелые кровоизлияния в головной мозг, включая фатальные, зарегистрированы у менее 1% пациентов, получавших Дазатиниб. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения отмечены у 4% пациентов; они обычно требовали временной отмены препарата и

гемотрансфузий. Другие тяжелые кровотечения зарегистрированы у 2% пациентов.

Следует проявлять осторожность, если пациенты должны принимать лекарственные препараты, которые ингибируют функцию тромбоцитов или антикоагулянты.

#### *Задержка жидкости*

При приеме ЗАТИНИБа может наблюдаться задержка жидкости, в т.ч. тяжелой степени (выраженный асцит, генерализованный отек, тяжелый отек легких). Задержка жидкости тяжелой степени была зарегистрирована у 7% пациентов, включая выраженный плевральный и перикардальный выпот у 4% и 1% пациентов, соответственно. Выраженный асцит и генерализованный отек развились у менее 1% пациентов. У 1% пациентов зарегистрирован тяжелый отек легких. При появлении одышки или сухого кашля необходим рентгенологический контроль органов грудной клетки. Если плеврит диагностирован, следует прервать терапию дазатинибом. Задержка жидкости обычно купируется при применении поддерживающей терапии с включением диуретиков или короткого курса глюкокортикостероидов. При выраженном плевральном выпоте требовались оксигенотерапия и торакоцентез.

После купирования первого эпизода, рассмотреть возобновление терапии дазатинибом в прежней дозе. При возникновении последующих эпизодов, необходимо снизить дозу дазатиниба.

Следует учесть, что задержка жидкости и одышка более характерны для пациентов старше 65 лет, поэтому необходимо обеспечить тщательное наблюдение за пациентами данной возрастной группы.

#### *Удлинение интервала QT*

Данные *in vitro* свидетельствуют, что дазатиниб имеет потенциал для удлинения реполяризации желудочка сердца (интервала QT).

Дазатиниб следует использовать с осторожностью у пациентов с удлиненным интервалом QT или с риском удлинения этого интервала (гипокалиемия, гипомагниемия, врожденный синдром удлиненного интервала QT, при терапии антиаритмическими и другими препаратами, способными удлинять интервал QT, предшествующая терапия высокими дозами антрациклинов). До назначения ЗАТИНИБа следует провести коррекцию гипокалиемии и гипомагниемии.

Во время терапии дазатинибом необходимо тщательно контролировать параметры сердечной деятельности и осуществлять наблюдение за пациентами группы риска или имеющими заболевания сердца в анамнезе с целью выявления и при необходимости, коррекции возможных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

При развитии гипокальциемии состояние корректируется приемом внутрь препаратов кальция. При повышении уровня трансаминаз или билирубина следует уменьшить дозу препарата или приостановить его прием.

### *Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)*

В связи с тем, что в ходе лечения дазатинибом, а также по прошествии года и более после окончания лечения отмечались случаи развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), до начала лечения дазатинибом следует провести обследование пациента с целью выявления возможных признаков и симптомов заболеваний сердца и легких. Если в ходе лечения препаратом ЗАТИНИБ у пациента отмечаются одышка или усталость, необходимо исключить наиболее типичную этиологию, включая плевральный выпот, отек легких, анемию и наличие инфильтрата в легких. При этом необходимо учитывать рекомендации, данные в разделе «Способ применения и дозы» для случаев развития негематологических побочных реакций: при развитии тяжелых негематологических побочных эффектов лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики побочного эффекта или до улучшения состояния пациента. Если в процессе обследования пациента не был поставлен другой диагноз, следует принять к рассмотрению диагноз ЛАГ. В случае подтверждения ЛАГ у пациента, лечение препаратом ЗАТИНИБ прекращают без последующего возобновления, обеспечив последующий контроль состояния пациента в соответствии со стандартными рекомендациями. После отмены препарата у пациентов с ЛАГ наблюдалось улучшение их гемодинамических и клинических параметров.

### *Отклонения в лабораторных показателях*

Увеличение активности трансаминаз или уровня билирубина 3 или 4 степени и гипокальциемия и гипофосфатемия 3 или 4 степени наблюдались чаще у пациентов с фазой миелоидного или лимфоидного бластного криза хронического миелолейкоза и острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой. Нормализация активности трансаминаз и/или уровня билирубина обычно наступала после снижения дозы препарата или перерыва в лечении. Купирование гипокальциемии 3 или 4 степени наблюдалось при назначении препаратов кальция для приема внутрь.

### *Реактивация гепатита В*

Реактивация гепатита В наблюдалась у пациентов, являющихся хроническими носителями вируса, при приеме ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL. В некоторых случаях это приводило к острой печеночной недостаточности или молниеносному гепатиту, приводящему к трансплантации печени или смертельному исходу.

Пациенты должны быть проверены на наличие HBV-инфекции до начала лечения с ЗАТИНИБом. У пациентов с сероположительным HBV, нуждающиеся в лечении ЗАТИНИБом, необходимо внимательно следить за признаками и симптомами активной инфекции HBV в ходе терапии и в течение нескольких месяцев после прекращения терапии.

### *Тяжелые кожные реакции*

В случаях тяжелых кожно-слизистых реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную эритему, у пациентов, получавших ЗАТИНИБ, необходимо прекратить прием препарата, обеспечив последующий контроль за состоянием пациента в соответствии со стандартными рекомендациями.

#### *Беременность и период лактации*

В настоящее время данных по применению дазатиниба у беременных женщин нет. Имеются сведения о неблагоприятном фармакологическом эффекте на репродуктивную функцию, включая острую водянку плода, лейкопения и тромбоцитопения плода. ЗАТИНИБ не следует назначать в период беременности, за исключением тех случаев, когда это жизненно необходимо, однако в этих случаях следует предупредить пациентку о наличии потенциального риска для плода. Женщинам детородного возраста следует применять эффективные методы контрацепции во время терапии ЗАТИНИБОМ и 30 дней после лечения.

#### *Грудное вскармливание*

Существует недостаточно информации об экскреции дазатиниба в грудное молоко. Физико-химические и фармако-динамические данные по дазатинибу не исключают его проникновения в грудное молоко и риск для ребенка. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения с дазатинибом.

#### *Фертильность*

Пациентам (как мужчинам, так и женщинам) во время лечения и как минимум в течение 3 мес после него необходимо использовать надежные методы контрацепции. Если беременность наступила во время лечения препаратом ЗАТИНИБ, а также, если стало известно, что препарат использовался во время беременности, следует немедленно проинформировать пациентку о возможном риске для плода.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Никаких исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами и не проводились. Пациенты должны быть проинформированы, что могут испытывать неблагоприятные реакции во время лечения с дазатинибом, такие как головокружение или помутнение зрения. Поэтому, рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

### **Передозировка**

Передозировка дазатинибом зарегистрирована у 2 пациентов, принимавших в течение недели по 280 мг препарата в день, что привело к значительному снижению числа тромбоцитов. В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентами с целью контроля



степени миелосупрессии; при необходимости — симптоматическая терапия.

### **Форма выпуска и упаковка**

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

По 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Производитель**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

### **Владелец регистрационного удостоверения**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

*Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:*

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz