

Дазатиніб Аккорд Хелскеа / accord / Внутрішні позначення виробника

Польська/Румунська/Чеська

accord

Листок-вкладиш: інформація для користувача

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 70 мг

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 140 мг

Дазатиніб

Необхідно уважно прочитати цей листок-вкладиш перед застосуванням препарату, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію.

- Збережіть цей листок-вкладиш, щоб у разі потреби прочитати його знову.
- У разі виникнення будь-яких запитань зверніться до лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений конкретній особі. Не можна передавати його іншим особам. Лікарський засіб може зашкодити іншій людині, навіть якщо симптоми її захворювання такі самі.
- Якщо в пацієнта виникнуть будь-які побічні реакції, зокрема й ті, що не зазначені в цьому листку-вкладиші, повідомте про це лікаря або фармацевта. Див. розділ 4.

Зміст листка-вкладиша

1. Що таке препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» і для чого його застосовують
2. Інформація, яку необхідно знати перед застосуванням препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»
3. Як застосовувати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»
6. Вміст пакування та інша інформація

1. Що таке препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» і для чого його застосовують

«Дазатиніб Аккорд Хелскеа» містить активну речовину дазатиніб. Цей лікарський засіб застосовують для лікування хронічного мієлоїдного лейкозу в дорослих, підлітків і дітей віком від 1 року. Лейкоз — це рак білих кров'яних тілець. За нормальних умов білі кров'яні тільця допомагають організму боротися з інфекціями. У людей із хронічним мієлоїдним

МВБ-1 Цитиніб Маріс

лейкозом білі кров'яні тільця, які називаються гранулоцитами, починають неконтрольовано розростатися. «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» пригнічує ріст цих лейкозних клітин.

«Дазатиніб Аккорд Хелскеа» також застосовують для лікування гострого лімфобластного лейкозу із Філадельфійською хромосомою (Ph+) у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року, а також лімфобластної форми бластного кризу хронічного мієлоїдного лейкозу в дорослих осіб, у яких попереднє лікування виявилось неефективним. У людей із гострим лімфобластним лейкозом білі кров'яні тільця, які називаються лімфоцитами, розмножуються занадто швидко й живуть занадто довго. «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» пригнічує ріст цих лейкозних клітин.

Якщо в пацієнта виникнуть будь-які запитання щодо дії препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» або причин, чому його було призначено, необхідно звернутися до лікаря.

2. Інформація, яку необхідно знати перед застосуванням препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Коли не слід приймати препарат Дазатиніб Аккорд Хелскеа:

- якщо в пацієнта алергія на дазатиніб або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені в розділі 6).

Якщо пацієнт підозрює можливість виникнення алергічної реакції, необхідно звернутися за порадою до лікаря.

Попередження та застережні заходи

Перед початком приймання лікарського препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» необхідно проконсультуватися з лікарем або фармацевтом:

- якщо пацієнт приймає **препарати для розрідження крові** або запобігання утворенню тромбів (див. розділ «Взаємодія препарату „Дазатиніб Аккорд Хелскеа“ з іншими лікарськими засобами»);
- якщо в пацієнта в минулому були або є зараз порушення функції печінки чи серця;
- якщо під час приймання лікарського препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» виникають **труднощі з диханням, біль у грудній клітці або кашель**: це може бути ознакою накопичення рідини в легенях або грудній клітці (це може частіше спостерігатися в пацієнтів віком 65 років та старше) або бути викликано змінами в кровоносних судинах, що постачають кров до легень;
- якщо пацієнт коли-небудь мав або може мати зараз інфекцію, викликану вірусом гепатиту В; це пов'язано з тим, що лікарський препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» може призвести до реактивації вірусного гепатиту В, що в деяких випадках може мати летальний наслідок; перед початком лікування лікарі ретельно обстежуватимуть пацієнтів на наявність ознак цієї інфекції;
- якщо під час приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» з'являються синці, кровотеча, лихоманка, підвищена стомлюваність і сплутаність свідомості, тоді необхідно звернутися до лікаря. Це може вказувати на ураження судин, відоме як тромботична мікроангіопатія.

МВ-1 / Григорів Марія

Під час лікувального процесу лікар-куратор проводитиме періодичні контрольні обстеження з метою оцінювання, чи досягається очікуваний ефект від приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа». Під час приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» також будуть регулярно виконуватися аналізи крові.

Діти й підлітки

Не слід застосовувати цей лікарський засіб дітям віком до одного року. Дані щодо застосування лікарського препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» у цій віковій групі обмежені. У дітей, які приймають препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», необхідно ретельно контролювати ріст і розвиток кісток.

Взаємодія препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» з іншими лікарськими засобами

Необхідно повідомити свого лікаря про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає наразі або приймав останнім часом, а також про ті препарати, які пацієнт планує приймати.

Метаболізм препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» відбувається переважно в печінці. Деякі лікарські засоби за умови одночасного застосування можуть впливати на дію препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа».

Не слід застосовувати нижчезазначені лікарські засоби одночасно з препаратом «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»:

- кетоконазол, ітраконазол (**протигрибкові препарати**);
- еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин (**антибіотики**);
- ритонавір (**протівірусний препарат**);
- фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал (**препарати, які застосовуються в разі епілепсії**);
- рифампіцин (**препарат, який застосовується в разі туберкульозу**);
- фамотидин, омепразол (**препарати, які блокують секрецію шлункового соку**);
- трава звіробою (рослинні лікарські засоби, що відпускаються без рецепта й застосовуються для лікування депресії та інших станів (також відомі як *Hypericum perforatum*)).

Не слід приймати лікарські засоби, які нейтралізують шлунковий сік (антациди, такі як алюмінію гідроксид або магнію гідроксид), протягом 2 годин до приймання лікарського препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» або протягом 2 годин після його приймання.

Необхідно повідомити лікаря, якщо пацієнт приймає лікарські засоби для розрідження крові або запобігання утворенню тромбів.

Приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» з їжею та напоями

Не слід приймати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» разом із грейпфрутом або грейпфрутовим соком.

Вагітність і годування груддю

Пацієнтки, які вагітні або підозрюють, що можуть бути вагітними, повинні повідомити про це лікаря. Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» не слід призначати вагітним

жінкам, окрім випадків абсолютної потреби. Лікар роз'яснить потенційні ризики, які можуть виникнути під час приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» в період вагітності.

Як чоловікам, так і жінкам під час лікування препаратом «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» рекомендовано застосовувати ефективні методи контрацепції.

Необхідно повідомити лікаря про годування груддю. Під час приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» годування груддю необхідно припинити.

Керування автотранспортом і робота з механізмами

У разі виникнення таких побічних ефектів, як запаморочення та порушення зору, необхідно дотримуватись особливої обережності під час керування автотранспортом і роботи з механізмами.

Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» містить лактозу

Якщо в пацієнта раніше було встановлено непереносимість деяких цукрів, перед прийманням цього лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем.

Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію на одну таблетку, тобто цей препарат практично «вільний від натрію».

3. Як застосовувати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» призначатиме виключно лікар, який має досвід у лікуванні лейкозу. Цей лікарський засіб необхідно завжди приймати відповідно до вказівок лікаря. У разі виникнення сумнівів необхідно звернутися до лікаря або фармацевта. Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» призначений для дорослих і дітей віком від 1 року.

Рекомендована початкова доза препарату для дорослих пацієнтів у хронічній фазі хронічного мієлоїдного лейкозу становить 100 мг перорально один раз на добу.

Рекомендована початкова доза препарату для дорослих пацієнтів у фазі акселерації або у фазі бластного кризу хронічного мієлоїдного лейкозу, або з гострим лімфобластним лейкозом із Філадельфійською хромосомою становить 140 мг перорально один раз на добу.

Дозування для дітей із хронічним мієлоїдним лейкозом у хронічній фазі та з Ph+ ГЛЛ (Ph-позитивним гострим лімфобластним лейкозом) визначають залежно від маси тіла.

Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» приймають перорально один раз на добу у формі таблеток «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» або у формі порошку дазатинібу для приготування суспензії для перорального застосування. Не рекомендовано застосовувати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» у формі таблеток для пацієнтів із масою тіла менше ніж 10 кг. Для пацієнтів із масою тіла менше ніж 10 кг, а також для пацієнтів, які не здатні ковтати таблетки, необхідно застосовувати порошок для приготування суспензії для перорального застосування. Під час зміни лікарської форми (тобто з таблеток на порошок для приготування суспензії для перорального застосування або навпаки) може знадобитися зміна дози, тому в таких випадках не можна самостійно переходити з однієї форми препарату на іншу.

МВГ / Усмашова Марія

На основі маси тіла пацієнта, побічних реакцій та відповіді на лікування лікар визначить належну форму лікарського засобу й дозу. Початкова доза препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» для дітей розраховується відповідно до маси тіла, як показано нижче:

Маса тіла (кг) ^a	Добова доза (мг)
від 10 до менше ніж 20 кг	40 мг
від 20 до менше ніж 30 кг	60 мг
від 30 до менше ніж 45 кг	70 мг
щонайменше 45 кг	100 мг

^a Не рекомендовано застосовувати препарат у формі таблеток для пацієнтів із масою тіла менше ніж 10 кг; для таких пацієнтів необхідно застосовувати порошок для приготування суспензії для перорального застосування.

Рекомендації щодо дозування препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» для дітей віком до 1 року відсутні.

Залежно від реакції на лікування лікар може прийняти рішення про збільшення або зменшення дозування чи навіть про тимчасове призупинення лікування. Для забезпечення вищих або нижчих доз може знадобитися комбінування таблеток різного дозування.

Як приймати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Таблетки необхідно приймати в той самий час щодня. Таблетки необхідно ковтати цілими. Їх не слід подрібнювати, ділити чи розжовувати. Не слід приймати подрібнені таблетки. Якщо таблетки подрібнені, поділені чи розжовані, немає впевненості в тому, що пацієнт отримав належну дозу.

Таблетки препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» можна приймати як з їжею, так і без неї.

Особливі рекомендації щодо поводження з препаратом «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Пошкодження таблеток препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» малоімовірне. Проте, якщо це сталося, особам, які контактують із препаратом «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», необхідно використовувати захисні рукавички.

Як довго слід приймати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» необхідно приймати щодня, до моменту, поки лікар не прийме рішення щодо припинення лікування. Необхідно переконатися, що пацієнт приймає препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» протягом усього періоду, рекомендованого лікарем.

Приймання більшої дози препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», ніж рекомендовано

Якщо пацієнт випадково прийняв більше таблеток, ніж було рекомендовано, необхідно негайно повідомити про це лікаря, оскільки пацієнту може знадобитися медична допомога.

Пропуск приймання препарату Дазатиніб Аккорд Хелскеа

Не можна приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену таблетку. Слід прийняти наступну дозу у звичний час.

МФБ / Зиганова Марія

У разі виникнення будь-яких додаткових сумнівів щодо застосування цього лікарського засобу необхідно звернутися до лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і будь-який інший лікарський засіб, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не в кожного.

Усі зазначені нижче симптоми можуть указувати на тяжкі побічні ефекти:

- У разі виникнення болю в грудній клітці, утрудненого дихання, кашлю та непритомності;
- У разі виникнення несподіваної кровотечі або появи синців без попередньої травми;
- У разі наявності крові в блювотних масах, калі чи сечі, або якщо кал має чорне забарвлення;
- У разі появи симптомів інфекції, таких як лихоманка (гарячка), сильний озноб;
- У разі появи лихоманки, болю в ротовій порожнині або горлі, утворення пухирів або злущування шкіри та (або) слизових оболонок. **Необхідно негайно повідомити лікаря** у разі виникнення будь-якого з вищезазначених симптомів.

Дуже часті побічні ефекти (можуть виникати більше ніж в 1 з 10 осіб):

- **Інфекції** (зокрема бактеріальні, вірусні й грибкові);
- **Серце й легені:** задишка;
- **Розлади травлення:** діарея, нудота, блювання;
- **Шкіра, волосся, очі, загальні симптоми:** шкірний висип, лихоманка, набряк обличчя, рук і ніг, головний біль, відчуття втоми або слабкості, кровотеча;
- **Біль:** біль у м'язах (під час лікування або після його припинення), біль у животі;
- **Результати лабораторних аналізів можуть показувати:** низьку кількість тромбоцитів, низьку кількість лейкоцитів (нейтропенія), анемію та наявність рідини навколо легень.

Часті побічні ефекти (можуть виникати у межах до 1 з 10 осіб):

- **Інфекції:** запалення легень, інфекція, спричинена вірусом герпесу (зокрема цитомегаловірусом — ЦМВ), інфекції верхніх дихальних шляхів, тяжка інфекція крові або тканин (сепсис, зокрема нечасті випадки з летальним наслідком);
- **Серце й легені:** посилене серцебиття, нерегулярне серцебиття (аритмія), застійна серцева недостатність, ослаблення серцевого м'яза, високий артеріальний тиск, підвищення кров'яного тиску в легенях (легенева гіпертензія), кашель;
- **Розлади травлення:** порушення апетиту, спотворення смаку, здуття або збільшення живота в об'ємі, запалення товстої кишки, закрепи, печія, виразки в ротовій порожнині, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, запалення слизової оболонки шлунка;
- **Шкіра, волосся, очі, загальні симптоми:** відчуття поколювання, свербіж шкіри, сухість шкіри, акне, запалення шкіри, безперервний шум у вухах, випадіння волосся, надмірне потовиділення, порушення зору (зокрема розмитість і спотворення зору), сухість очей, синці, депресія, безсоння, раптове почервоніння обличчя, запаморочення, травми (забиття), утрата апетиту, сонливість, генералізовані набряки;

МДБ / Григорів Марія

- **Біль:** біль у суглобах, м'язова слабкість, біль у грудній клітці, біль у руках і ногах, озноб, скутість м'язів та суглобів, спазми м'язів;

- **Результати лабораторних аналізів можуть показувати:** наявність рідини навколо серця, наявність рідини в легенях, порушення серцевого ритму, знижену кількість лейкоцитів із лихоманкою (нейтропенія), шлунково-кишкову кровотечу, високу концентрацію сечової кислоти в крові.

Нечасті побічні ефекти (можуть виникати у межах до 1 з 100 осіб):

- **Серце й легені:** інфаркт міокарда (зокрема з летальним наслідком), запалення зовнішньої оболонки (волокнистої сумки) навколо серця, нерегулярне серцебиття (аритмія), біль у грудній клітці через недостатнє кровопостачання серця (стенокардія), низький артеріальний тиск, звуження дихальних шляхів, що може спричинити утруднення дихання, астма, підвищення кров'яного тиску в артеріях (судинах) легень;

- **Розлади травлення:** запалення підшлункової залози, виразкова хвороба, запалення стравоходу, набряк живота (у черевній порожнині), тріщини шкіри анального каналу, утруднене ковтання, запалення жовчного міхура, непрохідність жовчних шляхів, гастроезофагеальний рефлюкс (стан, за якого кислота та інший вміст шлунка закидаються назад у горло);

- **Шкіра, волосся, очі, загальні симптоми:** алергічні реакції, зокрема болючість під час натискання, червоні вузлики на шкірі (вузлувата еритема), тривожність, дезорієнтація, зміни настрою, зниження статевого потягу, непритомність, тремор, запалення ока, що викликає почервоніння або біль, захворювання шкіри, яке характеризується болючістю під час натискання, почервонінням, появою чітко окреслених еритематозних плям на шкірі з раптовим підвищенням температури тіла й збільшенням кількості лейкоцитів (гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз), утрата слуху, світлочутливість, порушення зору, підвищена сльозотеча, порушення пігментації шкіри, запалення підшкірно-жирової клітковини, виразки на шкірі, утворення пухирів на шкірі, ураження нігтів, ураження волосся, ураження долонь і стоп, ниркова недостатність, часте сечовипускання, збільшення грудних залоз у чоловіків, порушення менструального циклу, загальна слабкість та дискомфорт, зниження функції щитоподібної залози, утрата рівноваги під час ходьби, остеонекроз (захворювання, пов'язане зі зменшенням кровотоку в кістках, утратою кісткової маси та відмиранням кісткової тканини), запалення суглобів, набряк шкіри на будь-якій ділянці тіла;

- **Біль:** запалення вен, яке може викликати почервоніння, болючість і набряк, запалення сухожилля;

- **Мозок:** утрата пам'яті;

- **Результати лабораторних аналізів можуть показувати:** відхилення від норми в аналізах крові та можливі порушення функції нирок, спричинені продуктами розпаду пухлини, що відмирає (синдром лізису пухлини), низьку концентрацію альбуміну в крові, низький рівень лімфоцитів (тип білих кров'яних тілець) у крові, високий рівень холестерину в крові, збільшення лімфатичних вузлів, крововиливи в мозок, відхилення від норми в електричній активності серця, збільшення розмірів серця, запалення печінки, наявність білка в сечі, підвищення активності креатинфосфокінази (ферменту, присутнього переважно в серці, мозку й скелетних м'язах), підвищення концентрації тропоніну (білка, присутнього

МВЗ-1 Циганов Марія

переважно в серці та скелетних м'язах), підвищення концентрації гамма-глутамилтрансферази (ферменту, присутнього переважно в печінці), наявність молочної рідини навколо легень (хілоторакс).

Рідкісні побічні ефекти (можуть виникати у межах до 1 з 1000 осіб):

- **Серце й легені:** збільшення правого шлуночка серця, запалення міокарда, комплекс симптомів, спричинених блокуванням припливу крові до серцевого м'яза (гострий коронарний синдром), зупинка серця (припинення викиду крові із серця), ішемічна хвороба серця, запалення тканин, які покривають серце та легені, утворення тромбів (тромбоз), тромби в легенях;
- **Розлади травлення:** утрата через шлунково-кишковий тракт незамінних поживних речовин, таких як білки, непрохідність кишечника, анальна нориця (патологічне утворення каналу між анальним отвором та шкірою навколо нього), порушення функції нирок, цукровий діабет;
- **Шкіра, волосся, очі, загальні симптоми:** судоми, запалення зорового нерва, що може спричинити повну або часткову втрату зору, синюшно-фіолетові плями на шкірі, патологічно підвищена функція щитоподібної залози, запалення щитоподібної залози, атаксія (стан, який пов'язаний із порушенням координації рухів м'язів), труднощі під час ходьби, викидень, запалення судин шкіри, фіброз шкіри;
- **Мозок:** інсульт, транзиторні неврологічні порушення, спричинені порушенням кровообігу, параліч лицьового нерва, деменція;
- **Імунна система:** тяжка алергічна реакція;
- **Опорно-руховий апарат та сполучна тканина:** затримка зрощення закруглених кінців кісток, які утворюють суглоби (епіфізів); уповільнення або затримка росту.

Інші зафіксовані побічні ефекти з невідомою частотою виникнення (не можуть бути оцінені на основі наявних даних):

- Запалення легень;
- Кровотеча в шлунку або кишечнику, яка може призвести до летального наслідку;
- Рецидив (реактивація) вірусного гепатиту В (інфекційного ураження печінки) у пацієнтів, які перенесли це захворювання в минулому;
- Реакція з лихоманкою, появою пухирів на шкірі й виразками на слизових оболонках;
- Симптоми захворювання нирок, зокрема набряки та відхилення від норми в результатах лабораторних аналізів, такі як білок у сечі й низька концентрація білка в крові;
- Ураження кровоносних судин, відоме як тромботична мікроангіопатія, що супроводжується зниженням кількості еритроцитів, зниженням кількості тромбоцитів та утворенням тромбів.

Протягом усього лікувального курсу лікар контролюватиме стан пацієнта щодо виникнення вищезазначених побічних ефектів.

Повідомлення про побічні ефекти

МВБ / Циганова Марія

Якщо виникнуть будь-які побічні ефекти, зокрема будь-які побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладці, необхідно повідомити про це лікаря або фармацевта. Про побічні ефекти можна повідомити безпосередньо до Департаменту моніторингу побічних дій лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних продуктів.

Адреса: вул. Ал. Єрозолимське 181С

PL-02 222 Варшава

Телефон: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Вебсайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Завдяки повідомленням про побічні реакції можна зібрати більше інформації щодо безпеки застосування лікарського засобу.

5. Як зберігати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Препарат необхідно зберігати в недоступному для дітей місці.

Не застосовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній пачці та флаконі після напису «Термін придатності» (EXP). Терміном придатності вважається останній день зазначеного місяця.

Цей лікарський засіб не потребує спеціальних температурних умов зберігання.

Лікарські засоби не можна викидати в каналізацію чи побутові контейнери для відходів. Необхідно запитати у фармацевта, як саме утилізувати ліки, які більше не використовуються. Такі заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст пакування та інша інформація

Склад препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

- Активною речовиною препарату є дазатиніб. Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20, 50, 70, 80, 100 або 140 мг дазатинібу (у формі моногідрату).

- Іншими компонентами (допоміжними речовинами) є:

* *Ядро таблетки:* лактози моногідрат; целюлоза мікрокристалічна РН 101 (Е460); кроскармелоза натрію (Е468); гідроксипропілцелюлоза (Е463); целюлоза мікрокристалічна РН 112 (Е460); магнію стеарат (Е470),

* *Оболонка таблетки:* гіпромелоза (Е464); титану діоксид (Е171); триацетин (Е1518).

Який на вигляд препарат Дазатиніб Аккорд Хелскеа та що містить пакування

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 20 мг: біла або майже біла, двоопукла, кругла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, діаметром приблизно 5,5 мм, з тисненням IV1 на одному боці й гладка з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 50 мг: біла або майже біла, двоопукла, овальна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, розміром приблизно 10,70 x 5,70 мм, з тисненням IV2 на одному боці й гладка з іншого боку.

МФБ-Циґашів Марк

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 70 мг: біла або майже біла, двоопукла, кругла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, діаметром приблизно 8,7 мм, з тисненням IV3 на одному боці й гладка з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 80 мг: біла або майже біла, двоопукла, трикутна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, розміром приблизно 10,20 x 9,95 мм, з тисненням «IV4» на одному боці та гладка з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 100 мг: біла або майже біла, двоопукла, овальна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, розміром приблизно 14,70 x 7,10 мм, з тисненням IV5 на одному боці й гладка з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 140 мг: біла або майже біла, двоопукла, кругла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, діаметром приблизно 10,9 мм, з тисненням IV6 на одному боці й гладка з іншого боку.

Таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», вкриті плівковою оболонкою, з дозуванням 20 та 50 мг доступні в картонних коробках, що містять 56 або 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах, а також у картонних коробках, що містять 10 x 1, 56 x 1 або 60 x 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, у перфорованих однодозових блістерах.

Таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», вкриті плівковою оболонкою, з дозуванням 70 мг доступні в картонних коробках, що містять 56 або 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах, а також у картонних коробках, що містять 10 x 1, 56 x 1 або 60 x 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, у перфорованих однодозових блістерах.

Таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», вкриті плівковою оболонкою, з дозуванням 80 та 140 мг доступні в картонних коробках, що містять 30 або 56 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах, а також у картонних коробках, що містять 10 x 1, 30 x 1 або 56 x 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, у перфорованих однодозових блістерах.

Таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», вкриті плівковою оболонкою, з дозуванням 100 мг доступні в картонних коробках, що містять 30 або 56 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, а також у картонних коробках, що містять 10 x 1, 30 x 1 або 56 x 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, у перфорованих однодозових блістерах.

У продажу можуть бути представлені не всі види розмірів пакування.

Відповідальний суб'єкт

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

Виробник/Імпортер

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.

*МФ/Центральне
Марке/*

(Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.)

вул. Лутомерська 50

95-200 Паб'яніце

Польща

Дата останнього оновлення інструкції: липень 2025 року

Інші джерела інформації

З докладнішою інформацією про цей лікарський препарат можна ознайомитися на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів: <https://www.ema.europa.eu>.

(738811): Дата: 28.08.2025

МФ / Циганкова Марія

GRP-008 / Дазатиніб Аккорд Хелскеа / Аккорд / GR01 2362 0 9016948 BBBC4639

GRP-008 / Дазатиніб Аккорд Хелскеа / Аккорд / GR01 2362 0 9016948 BBBC4639

Польща

accord

Листок-вкладиш: інформація для користувача

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 70 мг

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 140 мг

Дазатиніб

Необхідно уважно прочитати цей листок-вкладиш перед застосуванням препарату, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію.

- Збережіть цей листок-вкладиш, щоб у разі потреби прочитати його знову.
- У разі виникнення будь-яких запитань зверніться до лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений конкретній особі. Не можна передавати його іншим особам. Лікарський засіб може зашкодити іншій людині, навіть якщо симптоми її захворювання такі самі.
- Якщо в пацієнта виникнуть будь-які побічні реакції, зокрема й ті, що не зазначені в цьому листку-вкладиші, повідомте про це лікаря або фармацевта. Див. розділ 4.

Зміст листка-вкладиша

1. Що таке препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» і для чого його застосовують
2. Інформація, яку необхідно знати перед застосуванням препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»
3. Як застосовувати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»
6. Вміст пакування та інша інформація

1. Що таке препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» і для чого його застосовують

«Дазатиніб Аккорд Хелскеа» містить активну речовину дазатиніб. Цей лікарський засіб застосовують для лікування хронічного мієлоїдного лейкозу в дорослих, підлітків і дітей віком від 1 року. Лейкоз — це рак білих кров'яних тілець. За нормальних умов білі кров'яні тільця допомагають організму боротися з інфекціями. У людей із хронічним мієлоїдним

лейкозом білі кров'яні тільця, які називаються гранулоцитами, починають неконтрольовано розростатися. «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» пригнічує ріст цих лейкозних клітин.

«Дазатиніб Аккорд Хелскеа» також застосовують для лікування гострого лімфобластного лейкозу із Філадельфійською хромосомою (Ph+) у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року, а також лімфобластної форми бластного кризу хронічного міелоїдного лейкозу в дорослих осіб, у яких попереднє лікування виявилось неефективним. У людей із гострим лімфобластним лейкозом білі кров'яні тільця, які називаються лімфоцитами, розмножуються занадто швидко й живуть занадто довго. «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» пригнічує ріст цих лейкозних клітин.

Якщо в пацієнта виникнуть будь-які запитання щодо дії препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» або причин, чому його було призначено, необхідно звернутися до лікаря.

2. Інформація, яку необхідно знати перед застосуванням препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Коли не слід приймати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»:

- якщо в пацієнта алергія на дазатиніб або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені в розділі 6).

Якщо пацієнт підозрює можливість виникнення алергічної реакції, необхідно звернутися за порадою до лікаря.

Попередження та застережні заходи

Перед початком приймання лікарського препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» необхідно проконсультуватися з лікарем або фармацевтом:

- якщо пацієнт приймає **препарати для розрідження крові** або запобігання утворенню тромбів (див. розділ «Взаємодія препарату „Дазатиніб Аккорд Хелскеа“ з іншими лікарськими засобами»);
- якщо в пацієнта в минулому були або є зараз порушення функції печінки чи серця;
- якщо під час приймання лікарського препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» виникають **труднощі з диханням, біль у грудній клітці або кашель**: це може бути ознакою накопичення рідини в легенях або грудній клітці (це може частіше спостерігатися в пацієнтів віком 65 років та старше) або бути викликано змінами в кровоносних судинах, що постачають кров до легень;
- якщо пацієнт коли-небудь мав або може мати зараз інфекцію, викликану вірусом гепатиту В; це пов'язано з тим, що лікарський препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» може призвести до реактивації вірусного гепатиту В, що в деяких випадках може мати летальний наслідок; перед початком лікування лікарі ретельно обстежуватимуть пацієнтів на наявність ознак цієї інфекції;
- якщо під час приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» з'являються синці, кровотеча, лихоманка, підвищена стомлюваність і сплутаність свідомості, тоді необхідно звернутися до лікаря. Це може вказувати на ураження судин, відоме як тромботична мікроангіопатія.

МФ - Циганов Марія

Під час лікувального процесу лікар-куратор проводитиме періодичні контрольні обстеження з метою оцінювання, чи досягається очікуваний ефект від приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа». Під час приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» також будуть регулярно виконуватися аналізи крові.

Діти й підлітки

Не слід застосовувати цей лікарський засіб дітям віком до одного року. Дані щодо застосування лікарського препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» у цій віковій групі обмежені. У дітей, які приймають препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», необхідно ретельно контролювати ріст і розвиток кісток.

Взаємодія препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» з іншими лікарськими засобами

Необхідно повідомити свого лікаря про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає наразі або приймав останнім часом, а також про ті препарати, які пацієнт планує приймати.

Метаболізм препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» відбувається переважно в печінці. Деякі лікарські засоби за умови одночасного застосування можуть впливати на дію препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа».

Не слід застосовувати нижчезазначені лікарські засоби одночасно з препаратом «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»:

- кетоконазол, ітраконазол (протигрибкові препарати);
- еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин (антибіотики);
- ритонавір (противірусний препарат);
- фенітоїн, карбамазепін, фенobarбітал (препарати, які застосовуються в разі епілепсії);
- рифампіцин (препарат, який застосовується в разі туберкульозу);
- фамотидин, омепразол (препарати, які блокують секрецію шлункового соку);
- трава звіробою (рослинні лікарські засоби, що відпускаються без рецепта й застосовуються для лікування депресії та інших станів (також відомі як *Hypericum perforatum*)).

Не слід приймати лікарські засоби, які нейтралізують шлунковий сік (антациди, такі як алюмінію гідроксид або магнію гідроксид), протягом 2 годин до приймання лікарського препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» або протягом 2 годин після його приймання.

Необхідно повідомити лікаря, якщо пацієнт приймає лікарські засоби для розрідження крові або запобігання утворенню тромбів.

Приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» з їжею та напоями

Не слід приймати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» разом із грейпфрутом або грейпфрутовим соком.

Вагітність і годування груддю

Пацієнтки, які вагітні або підозрюють, що можуть бути вагітними, повинні повідомити про це лікаря. Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» не слід призначати вагітним

М.В. Циганов Марко

жінкам, окрім випадків абсолютної потреби. Лікар роз'яснить потенційні ризики, які можуть виникнути під час приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» в період вагітності.

Як чоловікам, так і жінкам під час лікування препаратом «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» рекомендовано застосовувати ефективні методи контрацепції.

Необхідно повідомити лікаря про годування груддю. Під час приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» годування груддю необхідно припинити.

Керування автотранспортом і робота з механізмами

У разі виникнення таких побічних ефектів, як запаморочення та порушення зору, необхідно дотримуватись особливої обережності під час керування автотранспортом і роботи з механізмами.

Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» містить лактозу

Якщо в пацієнта раніше було встановлено непереносимість деяких цукрів, перед прийняттям цього лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем.

Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію на одну таблетку, тобто цей препарат практично «вільний від натрію».

3. Як застосовувати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» призначатиме виключно лікар, який має досвід у лікуванні лейкозу. Цей лікарський засіб необхідно завжди приймати відповідно до вказівок лікаря. У разі виникнення сумнівів необхідно звернутися до лікаря або фармацевта. Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» призначений для дорослих і дітей віком від 1 року.

Рекомендована початкова доза препарату для дорослих пацієнтів у хронічній фазі хронічного мієлоїдного лейкозу становить 100 мг перорально один раз на добу.

Рекомендована початкова доза препарату для дорослих пацієнтів у фазі акселерації або у фазі бластного кризу хронічного мієлоїдного лейкозу, або з гострим лімфобластним лейкозом із Філадельфійською хромосомою становить 140 мг перорально один раз на добу.

Дозування для дітей із хронічним мієлолейкозом у хронічній фазі та з Ph+ ГЛЛ (Ph-позитивним гострим лімфобластним лейкозом) визначають залежно від маси тіла.

Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» приймають перорально один раз на добу у формі таблеток «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» або у формі порошку дазатинібу для приготування суспензії для перорального застосування. Не рекомендовано застосовувати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» у формі таблеток для пацієнтів із масою тіла менше ніж 10 кг. Для пацієнтів із масою тіла менше ніж 10 кг, а також для пацієнтів, які не здатні ковтати таблетки, необхідно застосовувати порошок для приготування суспензії для перорального застосування. Під час зміни лікарської форми (тобто з таблеток на порошок для приготування суспензії для перорального застосування або навпаки) може знадобитися зміна дози, тому в таких випадках не можна самостійно переходити з однієї форми препарату на іншу.



На основі маси тіла пацієнта, побічних реакцій та відповіді на лікування лікар визначить належну форму лікарського засобу й дозу. Початкова доза препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» для дітей розраховується відповідно до маси тіла, як показано нижче:

Маса тіла (кг)^a	Добова доза (мг)
від 10 до менше ніж 20 кг	40 мг
від 20 до менше ніж 30 кг	60 мг
від 30 до менше ніж 45 кг	70 мг
щонайменше 45 кг	100 мг

^a Не рекомендовано застосовувати препарат у формі таблеток для пацієнтів із масою тіла менше ніж 10 кг; для таких пацієнтів необхідно застосовувати порошок для приготування суспензії для перорального застосування.

Рекомендації щодо дозування препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» для дітей віком до 1 року відсутні.

Залежно від реакції на лікування лікар може прийняти рішення про збільшення або зменшення дозування чи навіть про тимчасове призупинення лікування. Для забезпечення вищих або нижчих доз може знадобитися комбінування таблеток різного дозування.

Як приймати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Таблетки необхідно приймати в той самий час щодня. Таблетки необхідно ковтати цілими. Їх не слід подрібнювати, ділити чи розжовувати. Не слід приймати подрібнені таблетки. Якщо таблетки подрібнені, поділені чи розжовані, немає впевненості в тому, що пацієнт отримав належну дозу. Таблетки препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» можна приймати як з їжею, так і без неї.

Особливі рекомендації щодо поводження з препаратом «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Пошкодження таблеток препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» малоімовірне. Проте, якщо це сталося, особам, які контактують із препаратом «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», необхідно використовувати захисні рукавички.

Як довго слід приймати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» необхідно приймати щодня, до моменту, поки лікар не прийме рішення щодо припинення лікування. Необхідно переконатися, що пацієнт приймає препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» протягом усього періоду, рекомендованого лікарем.

Приймання більшої дози препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», ніж рекомендовано

Якщо пацієнт випадково прийняв більше таблеток, ніж було рекомендовано, необхідно негайно повідомити про це лікаря, оскільки пацієнту може знадобитися медична допомога.

Пропуск приймання препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Не можна приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену таблетку. Слід прийняти наступну дозу у звичний час.

*МФ-Цианкокс
Марк*

У разі виникнення будь-яких додаткових сумнівів щодо застосування цього лікарського засобу необхідно звернутися до лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і будь-який інший лікарський засіб, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не в кожного.

Усі зазначені нижче симптоми можуть указувати на тяжкі побічні ефекти:

- У разі виникнення болю в грудній клітці, утрудненого дихання, кашлю та неприємності;
- У разі виникнення **несподіваної кровотечі або появи синців** без попередньої травми;
- У разі наявності крові в блювотних масах, калі чи сечі, або якщо кал має чорне забарвлення;
- У разі появи **симптомів інфекції**, таких як лихоманка (гарячка), сильний озноб;
- У разі появи лихоманки, болю в ротовій порожнині або горлі, утворення пухирів або злущування шкіри та (або) слизових оболонок. **Необхідно негайно повідомити лікаря** у разі виникнення будь-якого з вищезазначених симптомів.

Дуже часті побічні ефекти (можуть виникати більше ніж в 1 з 10 осіб):

- **Інфекції** (зокрема бактеріальні, вірусні й грибкові);
- **Серце й легені:** задишка;
- **Розлади травлення:** діарея, нудота, блювання;
- **Шкіра, волосся, очі, загальні симптоми:** шкірний висип, лихоманка, набряк обличчя, рук і ніг, головний біль, відчуття втоми або слабкості, кровотеча;
- **Біль:** біль у м'язах (під час лікування або після його припинення), біль у животі;
- **Результати лабораторних аналізів можуть показувати:** низьку кількість тромбоцитів, низьку кількість лейкоцитів (нейтропенія), анемію та наявність рідини навколо легень.

Часті побічні ефекти (можуть виникати у межах до 1 з 10 осіб):

- **Інфекції:** запалення легень, інфекція, спричинена вірусом герпесу (зокрема цитомегаловірусом — ЦМВ), інфекції верхніх дихальних шляхів, тяжка інфекція крові або тканин (сепсис, зокрема нечасті випадки з летальним наслідком);
- **Серце й легені:** посилене серцебиття, нерегулярне серцебиття (аритмія), застійна серцева недостатність, ослаблення серцевого м'яза, високий артеріальний тиск, підвищення кров'яного тиску в легенях (легенева гіпертензія), кашель;
- **Розлади травлення:** порушення апетиту, спотворення смаку, здуття або збільшення живота в об'ємі, запалення товстої кишки, закрепи, печія, виразки в ротовій порожнині, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, запалення слизової оболонки шлунка;
- **Шкіра, волосся, очі, загальні симптоми:** відчуття поколювання, свербіж шкіри, сухість шкіри, акне, запалення шкіри, безперервний шум у вухах, випадіння волосся, надмірне потовиділення, порушення зору (зокрема розмитість і спотворення зору), сухість очей, синці, депресія, безсоння, раптове почервоніння обличчя, запаморочення, травми (забиття), утрата апетиту, сонливість, генералізовані набряки;

СМВ-1 / Зусинське / Маріє /

- **Біль:** біль у суглобах, м'язова слабкість, біль у грудній клітці, біль у руках і ногах, озноб, скутість м'язів та суглобів, спазми м'язів;

- **Результати лабораторних аналізів можуть показувати:** наявність рідини навколо серця, наявність рідини в легенях, порушення серцевого ритму, знижену кількість лейкоцитів із лихоманкою (нейтропенія), шлунково-кишкову кровотечу, високу концентрацію сечової кислоти в крові.

Нечасті побічні ефекти (можуть виникати у межах до 1 з 100 осіб):

- **Серце й легені:** інфаркт міокарда (зокрема з летальним наслідком), запалення зовнішньої оболонки (волокнистої сумки) навколо серця, нерегулярне серцебиття (аритмія), біль у грудній клітці через недостатнє кровопостачання серця (стенокардія), низький артеріальний тиск, звуження дихальних шляхів, що може спричинити утруднення дихання, астма, підвищення кров'яного тиску в артеріях (судинах) легень;

- **Розлади травлення:** запалення підшлункової залози, виразкова хвороба, запалення стравоходу, набряк живота (у черевній порожнині), тріщини шкіри анального каналу, утруднене ковтання, запалення жовчного міхура, непрохідність жовчних шляхів, гастроезофагеальний рефлюкс (стан, за якого кислота та інший вміст шлунка закидаються назад у горло);

- **Шкіра, волосся, очі, загальні симптоми:** алергічні реакції, зокрема болючість під час натискання, червоні вузлики на шкірі (вузлувата еритема), тривожність, дезорієнтація, зміни настрою, зниження статевого потягу, непритомність, тремор, запалення ока, що викликає почервоніння або біль, захворювання шкіри, яке характеризується болючістю під час натискання, почервонінням, появою чітко окреслених еритематозних плям на шкірі з раптовим підвищенням температури тіла й збільшенням кількості лейкоцитів (гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз), утрата слуху, світлочутливість, порушення зору, підвищена сльозотеча, порушення пігментації шкіри, запалення підшкірно-жирової клітковини, виразки на шкірі, утворення пухирів на шкірі, ураження нігтів, ураження волосся, ураження долонь і стоп, ниркова недостатність, часте сечовипускання, збільшення грудних залоз у чоловіків, порушення менструального циклу, загальна слабкість та дискомфорт, зниження функції щитоподібної залози, утрата рівноваги під час ходьби, остеонекроз (захворювання, пов'язане зі зменшенням кровотоку в кістках, утратою кісткової маси та відмиранням кісткової тканини), запалення суглобів, набряк шкіри на будь-якій ділянці тіла;

- **Біль:** запалення вен, яке може викликати почервоніння, болючість і набряк, запалення сухожилля;

- **Мозок:** утрата пам'яті;

- **Результати лабораторних аналізів можуть показувати:** відхилення від норми в аналізах крові та можливі порушення функції нирок, спричинені продуктами розпаду пухлини, що відмирає (синдром лізису пухлини), низьку концентрацію альбуміну в крові, низький рівень лімфоцитів (тип білих кров'яних тілець) у крові, високий рівень холестерину в крові, збільшення лімфатичних вузлів, крововиливи в мозок, відхилення від норми в електричній активності серця, збільшення розмірів серця, запалення печінки, наявність білка в сечі, підвищення активності креатинфосфокінази (ферменту, присутнього переважно в серці, мозку й скелетних м'язах), підвищення концентрації тропоніну (білка, присутнього

МДБ-1 Уманський Марія

переважно в серці та скелетних м'язах), підвищення концентрації гамма-глутамилтрансферази (ферменту, присутнього переважно в печінці), наявність молочної рідини навколо легень (хілоторакс).

Рідкісні побічні ефекти (можуть виникати у межах до 1 з 1000 осіб):

- **Серце й легені:** збільшення правого шлуночка серця, запалення міокарда, комплекс симптомів, спричинених блокуванням припливу крові до серцевого м'яза (гострий коронарний синдром), зупинка серця (припинення викиду крові із серця), ішемічна хвороба серця, запалення тканин, які покривають серце та легені, утворення тромбів (тромбоз), тромби в легенях;
- **Розлади травлення:** утрата через шлунково-кишковий тракт незамінних поживних речовин, таких як білки, непрохідність кишечника, анальна нориця (патологічне утворення каналу між анальним отвором та шкірою навколо нього), порушення функції нирок, цукровий діабет;
- **Шкіра, волосся, очі, загальні симптоми:** судоми, запалення зорового нерва, що може спричинити повну або часткову втрату зору, синюшно-фіолетові плями на шкірі, патологічно підвищена функція щитоподібної залози, запалення щитоподібної залози, атаксія (стан, який пов'язаний із порушенням координації рухів м'язів), труднощі під час ходьби, викидень, запалення судин шкіри, фіброз шкіри;
- **Мозок:** інсульт, транзиторні неврологічні порушення, спричинені порушенням кровообігу, параліч лицьового нерва, деменція;
- **Імунна система:** тяжка алергічна реакція;
- **Опорно-руховий апарат та сполучна тканина:** затримка зрощення закруглених кінців кісток, які утворюють суглоби (епіфізів); уповільнення або затримка росту.

Інші зафіксовані побічні ефекти з невідомою частотою виникнення (не можуть бути оцінені на основі наявних даних):

- Запалення легень;
- Кровотеча в шлунку або кишечнику, яка може призвести до летального наслідку;
- Рецидив (реактивація) вірусного гепатиту В (інфекційного ураження печінки) у пацієнтів, які перенесли це захворювання в минулому;
- Реакція з лихоманкою, появою пухирів на шкірі й виразками на слизових оболонках;
- Симптоми захворювання нирок, зокрема набряки та відхилення від норми в результатах лабораторних аналізів, такі як білок у сечі й низька концентрація білка в крові;
- Ураження кровоносних судин, відоме як тромботична мікроангіопатія, що супроводжується зниженням кількості еритроцитів, зниженням кількості тромбоцитів та утворенням тромбів.

Протягом усього лікувального курсу лікар контролюватиме стан пацієнта щодо виникнення вищезазначених побічних ефектів.

Повідомлення про побічні ефекти

М.В. Цимашко
Марія

Якщо виникнуть будь-які побічні ефекти, зокрема будь-які побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладці, необхідно повідомити про це лікаря або фармацевта. Про побічні ефекти можна повідомити безпосередньо до Департаменту моніторингу побічних дій лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних продуктів.

Адреса: вул. Ал. Єрозолимське 181С

PL-02 222 Варшава

Телефон: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Вебсайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Завдяки повідомленням про побічні реакції можна зібрати більше інформації щодо безпеки застосування лікарського засобу.

5. Як зберігати препарат «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Препарат необхідно зберігати в недоступному для дітей місці.

Не застосовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній пачці та флаконі після напису «Термін придатності» (EXP). Терміном придатності вважається останній день зазначеного місяця.

Цей лікарський засіб не потребує спеціальних температурних умов зберігання.

Лікарські засоби не можна викидати в каналізацію чи побутові контейнери для відходів. Необхідно запитати у фармацевта, як саме утилізувати ліки, які більше не використовуються. Такі заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст пакування та інша інформація

Склад препарату «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

- Активною речовиною препарату є дазатиніб. Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20, 50, 70, 80, 100 або 140 мг дазатинібу (у формі моногідрату).

- Іншими компонентами (допоміжними речовинами) є:

* *Ядро таблетки:* лактози моногідрат; целюлоза мікрокристалічна РН 101 (Е460); кроскармелоза натрію (Е468); гідроксипропілцелюлоза (Е463); целюлоза мікрокристалічна РН 112 (Е460); магнію стеарат (Е470),

* *Оболонка таблетки:* гіпромелоза (Е464); титану діоксид (Е171); триацетин (Е1518).

Який на вигляд препарат Дазатиніб Аккорд Хелскеа та що містить пакування

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 20 мг: біла або майже біла, двоопукла, кругла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, діаметром приблизно 5,5 мм, з тисненням IV1 на одному боці й гладка з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 50 мг: біла або майже біла, двоопукла, овальна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, розміром приблизно 10,70 x 5,70 мм, з тисненням IV2 на одному боці й гладка з іншого боку.

*СМБ-Уммише
Маріє*

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 70 мг: біла або майже біла, двоопукла, кругла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, діаметром приблизно 8,7 мм, з тисненням IV3 на одному боці й гладка з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 80 мг: біла або майже біла, двоопукла, трикутна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, розміром приблизно 10,20 x 9,95 мм, з тисненням IV4 на одному боці й гладка з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 100 мг: біла або майже біла, двоопукла, овальна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, розміром приблизно 14,70 x 7,10 мм, з тисненням IV5 на одному боці й гладка з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа 140 мг: біла або майже біла, двоопукла, кругла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, діаметром приблизно 10,9 мм, з тисненням IV6 на одному боці й гладка з іншого боку.

Таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», вкриті плівковою оболонкою, з дозуванням 20 та 50 мг доступні в картонних коробках, що містять 56 або 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах, а також у картонних коробках, що містять 10 x 1, 56 x 1 або 60 x 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, у перфорованих однодозових блістерах.

Таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», вкриті плівковою оболонкою, з дозуванням 70 мг доступні в картонних коробках, що містять 56 або 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах, а також у картонних коробках, що містять 10 x 1, 56 x 1 або 60 x 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, у перфорованих однодозових блістерах.

Таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», вкриті плівковою оболонкою, з дозуванням 80 та 140 мг доступні в картонних коробках, що містять 30 або 56 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах, а також у картонних коробках, що містять 10 x 1, 30 x 1 або 56 x 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, у перфорованих однодозових блістерах.

Таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», вкриті плівковою оболонкою, з дозуванням 100 мг доступні в картонних коробках, що містять 30 або 56 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, а також у картонних коробках, що містять 10 x 1, 30 x 1 або 56 x 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, у перфорованих однодозових блістерах.

У продажу можуть бути представлені не всі види розмірів пакування.

Відповідальний суб'єкт

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

Виробник/Імпортер

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.

(Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.)

МВ-Інженер Марія

вул. Лутомерска 50
95-200 Паб'яніце
Польща

Дата останнього оновлення інструкції: липень 2025 року

Інші джерела інформації

З докладнішою інформацією про цей лікарський препарат можна ознайомитися на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів: <https://www.ema.europa.eu>.

Польща

GRP-008 GR01 2362 0 9016948 BBBC4639

Зузана Качірова

Підписано електронним підписом Зузани Качірової

Дата: 26.03.2026

11:06:32 (+01:00)

МБ / Циганова Марія /

ДОДАТОК І**КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

¹ МД / Цікає Маріє /

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг
 Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг
 Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 70 мг
 Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг
 Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг
 Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 140 мг

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатинібу моногідрат, що еквівалентно 20 мг дазатинібу.

Допоміжна речовина з відомим ефектом

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить приблизно 25 мг лактози.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатинібу моногідрат, що еквівалентно 50 мг дазатинібу.

Допоміжна речовина з відомим ефектом

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить приблизно 62 мг лактози.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 70 мг

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатинібу моногідрат, що еквівалентно 70 мг дазатинібу.

Допоміжна речовина з відомим ефектом

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить приблизно 87 мг лактози.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатинібу моногідрат, що еквівалентно 80 мг дазатинібу.

Допоміжна речовина з відомим ефектом

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить приблизно 100 мг лактози.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатинібу моногідрат, що еквівалентно 100 мг дазатинібу.

Допоміжна речовина з відомим ефектом

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить приблизно 125 мг лактози.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 140 мг

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дазатинібу моногідрат, що еквівалентно 140 мг дазатинібу.

Допоміжна речовина з відомим ефектом

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить приблизно 175 мг лактози.

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою (таблетка).

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг

Білого або майже білого кольору, двоопуклі, круглої форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 5,5 мм, з тисненням IV1 з одного боку й гладкі з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг

Білого або майже білого кольору, двоопуклі, овальної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, розміром приблизно 10,70 x 5,70 мм, з тисненням IV2 з одного боку й гладкі з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 70 мг

Білого або майже білого кольору, двоопуклі, круглої форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 8,7 мм, з тисненням IV3 з одного боку й гладкі з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг

Білого або майже білого кольору, двоопуклі, трикутної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, розміром приблизно 10,20 x 9,95 мм, з тисненням IV4 з одного боку й гладкі з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг

Білого або майже білого кольору, двоопуклі, овальної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, розміром приблизно 14,70 x 7,10 мм, з тисненням IV5 з одного боку й гладкі з іншого боку.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 140 мг

Білого або майже білого кольору, двоопуклі, круглої форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 10,9 мм, з тисненням IV6 з одного боку й гладкі з іншого боку.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» показаний для лікування дорослих пацієнтів із:

- уперше діагнованим хронічним мієлолейкозом (ХМЛ) з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+) у хронічній фазі;
- хронічною фазою, фазою акселерації або фазою бластного кризу ХМЛ у разі резистентності або непереносимості попередньої терапії, включно з іматинібом;
- Ph+ гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) та ХМЛ у фазі лімфоїдного бластного кризу в разі резистентності або непереносимості попередньої терапії.

Лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» показаний для лікування дітей із:

- уперше діагнованим Ph+ ХМЛ у хронічній фазі (Ph+ ХМЛ-ХФ) або Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентним або непереносимим до попередньої терапії, включно з іматинібом;
- уперше діагнованим Ph+ ГЛЛ у комбінації із хіміотерапією.

4.2 Спосіб застосування та дози

Терапію повинен розпочинати лікар, який має досвід у діагностиці й лікуванні пацієнтів із лейкозом.

Дозування

Дорослі пацієнти

Рекомендована початкова доза для хронічної фази ХМЛ становить 100 мг дазатинібу один раз на добу.

Рекомендована початкова доза для фази акселерації, мієлоїдного або лімфоїдного бластного кризу (прогресувальна фаза) ХМЛ або Ph+ ГЛЛ становить 140 мг один раз на добу (див. розділ 4.4).

Діти (Ph+ ХМЛ-ХФ та Ph+ ГЛЛ)

Розрахунок дози для дітей і підлітків проводиться на основі маси тіла (див. Таблицю 1). Дазатиніб застосовують перорально один раз на добу у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, або порошку для приготування суспензії для перорального застосування. Дозу слід перерахувати щодня 3 місяці залежно від змін маси тіла або частіше, якщо необхідно. Таблетки не рекомендовано застосовувати пацієнтам із масою тіла менше як 10 кг; для таких пацієнтів слід використовувати порошок для приготування суспензії для перорального застосування. Рекомендовано підвищення або зниження дози залежно від індивідуальної відповіді й переносимості пацієнта. Досвід лікування дазатинібом дітей віком до 1 року відсутній.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Дазатиніб Аккорд Хелскеа й порошок для приготування суспензії для перорального застосування не біоеквівалентні. Пацієнти, які можуть ковтати таблетки й бажають перейти з порошку для приготування суспензії для перорального застосування на таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», або пацієнти, які не можуть ковтати таблетки та бажають перейти з таблеток на пероральну суспензію, можуть зробити це за умови дотримання правильних рекомендацій щодо дозування для відповідної лікарської форми.

Рекомендована початкова добова доза таблеток «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» для дітей наведена в Таблиці 1.

Таблиця 1. Дозування таблеток «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» для дітей із Ph+ ХМЛ-ХФ або Ph+ ГЛЛ

Маса тіла (кг) ^a	Добова доза (мг)
від 10 до менше як 20 кг	40 мг
від 20 до менше як 30 кг	60 мг
від 30 до менше як 45 кг	70 мг
щонайменше 45 кг	100 мг

^a Таблетки не рекомендовано застосовувати пацієнтам із масою тіла менше як 10 кг; для таких пацієнтів слід використовувати порошок для приготування суспензії для перорального застосування.

Тривалість лікування

У клінічних дослідженнях терапію лікарським засобом «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» дорослих із Ph+ ХМЛ-ХФ, фазою акселерації, мієлоїдного або лімфоїдного бластного кризу (прогресувальна фаза) ХМЛ або Ph+ ГЛЛ, а також дітей із Ph+ ХМЛ-ХФ продовжували до прогресування захворювання або до появи ознак непереносимості засобу пацієнтом. Вплив припинення лікування на довгостроковий результат захворювання після досягнення цитогенетичної або молекулярної відповіді [включно з повною цитогенетичною відповіддю (CCyR), великою молекулярною відповіддю (MMR) та MR4.5] не вивчався.

У клінічних дослідженнях лікування дазатинібом дітей із Ph+ ГЛЛ проводилося безперервно із додаванням до послідовних блоків базової хіміотерапії з максимальною тривалістю до двох років. Пацієнтам, яким згодом проводили трансплантацію стовбурових клітин, дазатиніб можна застосовувати протягом додаткового року після трансплантації.

Для досягнення рекомендованої дози дазатиніб доступний у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 20, 50, 70, 80, 100 та 140 мг. Зниження або підвищення дози рекомендовано на основі відповіді й переносимості пацієнта.

Підвищення дози

У клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів із ХМЛ та Ph+ ГЛЛ допускалося підвищення дози до 140 мг один раз на добу (у разі хронічної фази ХМЛ) або до 180 мг один раз на добу (у разі прогресувальної фази ХМЛ або Ph+ ГЛЛ) у пацієнтів, які не досягли гематологічної або цитогенетичної відповіді під час застосування рекомендованої початкової дози.

Показане в Таблиці 2 підвищення дози рекомендовано для дітей із Ph+ ХМЛ-ХФ, які не досягають гематологічної, цитогенетичної та молекулярної відповіді у встановлені часові точки відповідно до сучасних керівництв із лікування та добре переносять лікування.

Таблиця 2. Підвищення дози для дітей із Ph+ ХМЛ-ХФ

⁴ *МДБ / Уманська Марія*

Доза (максимальна доза на добу)		
	Початкова доза	Підвищення дози
Таблетки	40 мг	50 мг
	60 мг	70 мг
	70 мг	90 мг
	100 мг	120 мг

Підвищення дози не рекомендовано для дітей із Rh+ ГЛЛ, оскільки дазатиніб застосовується в цих пацієнтів у комбінації із хіміотерапією.

Коригування дози в разі побічних реакцій

Мієлосупресія

У клінічних дослідженнях мієлосупресію долали шляхом тимчасового припинення приймання, зниження дози або повної відміни терапії в межах дослідження. За потреби застосовували трансфузії тромбоцитарної та еритроцитарної маси. Пацієнтам із резистентною мієлосупресією застосовували гемопоетичні фактори росту.

Керівництва з модифікації доз для дорослих наведені в Таблиці 3, а для дітей із Rh+ ХМЛ-ХФ — у Таблиці 4. Керівництва для дітей із Rh+ ГЛЛ, які отримують лікування в комбінації із хіміотерапією, наведені в окремому абзаці після таблиць.

Таблиця 3. Коригування дози в разі нейтропенії та тромбоцитопенії в дорослих

Дорослі із хронічною фазою ХМЛ (початкова доза 100 мг один раз на добу)	АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$	1. Зупинити лікування до досягнення АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.
		2. Відновити лікування в початковій дозі.
		3. Якщо рівень тромбоцитів $< 25 \times 10^9/\text{л}$ та/або спостерігається повторне зниження АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом більше як 7 днів, повторити крок 1 та відновити лікування в зниженій дозі 80 мг один раз на добу для другого епізоду. Для третього епізоду — додатково знизити дозу до 50 мг/один раз на добу (для вперше діагностованих пацієнтів) або припинити лікування (для пацієнтів із резистентністю або непереносимістю попередньої терапії, включно з іматинібом).

Дорослі з фазою акселерації та бластного кризу ХМЛ та Ph+ ГЛЛ (початкова доза 140 мг один раз на добу)	АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцити $< 10 \times 10^9/\text{л}$	1. Перевірити, чи пов'язана цитопенія з лейкозом (аспірація або біопсія кісткового мозку). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкозом, зупинити лікування до досягнення АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та тромбоцитів $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ і відновити в початковій дозі. 3. У разі повторного виникнення цитопенії повторити крок 1 та відновити лікування в зниженій дозі 100 мг один раз на добу (другий епізод) або 80 мг один раз на добу (третій епізод). 4. Якщо цитопенія пов'язана з лейкозом, розглянути можливість підвищення дози до 180 мг один раз на добу.
--	--	--

АЧН: абсолютне число нейтрофілів

6


Таблиця 4. Коригування дози в разі нейтропенії та тромбоцитопенії в дітей із Rh+ ХМЛ-ХФ

1. Якщо цитопенія триває більше як 3 тижні, перевірити, чи пов'язана вона з лейкозом (аспірація або біопсія кісткового мозку). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкозом, зупинити лікування до досягнення АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та тромбоцитів $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ і відновити в початковій дозі або в зниженій дозі. 3. У разі повторного виникнення цитопенії повторити аспірацію/біопсію кісткового мозку й відновити лікування в зниженій дозі.	Доза (максимальна доза на добу)		
	Початкова доза	Зниження дози на один рівень	Зниження дози на два рівні
	Таблетки 40 мг	20 мг	*
	60 мг	40 мг	20 мг
	70 мг	60 мг	50 мг
	100 мг	80 мг	70 мг

АЧН: абсолютне число нейтрофілів

* нижча доза таблетки недоступна

Якщо в дітей із Rh+ ХМЛ-ХФ під час повної гематологічної відповіді (ПГВ) повторно виникає нейтропенія або тромбоцитопенія ступеня ≥ 3 , приймання дазатинібу слід тимчасово припинити, а згодом його можна відновити в зниженій дозі. Тимчасове зниження дози в разі середніх ступенів цитопенії та залежно від відповіді на захворювання слід упроваджувати за потреби.

Для дітей із Rh+ ГЛЛ модифікація дози в разі гематологічної токсичності 1-4 ступенів не рекомендована. Якщо через нейтропенію та/або тромбоцитопенію початок наступного блоку лікування затримується більше як на 14 днів, приймання дазатинібу слід тимчасово припинити й відновити на тому ж рівні дози після початку наступного блоку лікування. Якщо нейтропенія та/або тромбоцитопенія тривають, а наступний блок лікування затримується ще на 7 днів, слід провести оцінювання кісткового мозку для визначення клітинності й відсотка бластів. Якщо клітинність кісткового мозку становить менше як 10 %, лікування дазатинібом слід тимчасово припинити до досягнення АЧН $> 500/\text{мкл}$ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$), після чого лікування можна відновити в повній дозі. Якщо клітинність кісткового мозку становить більше як 10 %, можна розглянути можливість відновлення лікування дазатинібом.

Негематологічні побічні реакції

У разі розвитку негематологічної побічної реакції помірного, 2-го ступеня на тлі застосування дазатинібу, приймання лікарського засобу слід тимчасово припинити до вирішення побічної реакції або повернення до вихідного стану. У разі першого виникнення слід відновити лікування в тій самій дозі, а в разі повторного виникнення побічної реакції дозу слід знизити. У разі розвитку тяжкої негематологічної побічної реакції 3-го або 4-го ступеня на тлі застосування дазатинібу, приймання

лікарського засобу необхідно призупинити до вирішення побічної реакції. Після цього лікування можна відновити належним чином у зниженій дозі залежно від початкового ступеня тяжкості побічної реакції. Для дорослих пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ, які отримували 100 мг один раз на добу, рекомендовано зниження дози до 80 мг один раз на добу з подальшим зниженням з 80 мг один раз на добу до 50 мг один раз на добу за потреби. Для дорослих пацієнтів із прогресувальною фазою ХМЛ або Ph+ ГЛЛ, які отримували 140 мг один раз на добу, рекомендовано зниження дози до 100 мг один раз на добу з подальшим зниженням зі 100 мг один раз на добу до 50 мг один раз на добу за потреби. У разі виникнення негематологічних побічних реакцій у дітей із Ph+ ХМЛ-ХФ слід дотримуватися наведених вище рекомендацій щодо зниження дози в разі гематологічних побічних реакцій. У разі виникнення негематологічних побічних реакцій у дітей із Ph+ ГЛЛ за потреби слід дотримуватися зниження дози на один рівень відповідно до наведених вище рекомендацій щодо зниження дози в разі гематологічних побічних реакцій.

Плевральний випіт

У разі діагностування плеврального випоту приймання дазатинібу слід тимчасово припинити до моменту обстеження пацієнта, зникнення симптомів або повернення до вихідного стану. Якщо стан не поліпшується протягом приблизно одного тижня, слід розглянути можливість проведення курсу лікування діуретиками або кортикостероїдами, або обома лікарськими засобами одночасно (див. розділи 4.4 та 4.8). Після вирішення першого епізоду слід розглянути можливість повторного введення дазатинібу на тому ж рівні дози. Після вирішення наступного епізоду слід повторно ввести дазатиніб зі зниженням дози на один рівень. Після вирішення тяжкого епізоду (3-го або 4-го ступеня) лікування можна відновити належним чином у зниженій дозі залежно від початкового ступеня тяжкості побічної реакції.

Зниження дози в разі супутнього застосування потужних інгібіторів CYP3A4

Супутнього застосування потужних інгібіторів CYP3A4 та грейпфрутового соку з лікарським засобом «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» слід уникати (див. розділ 4.5). Якщо можливо, слід вибрати альтернативну супутню терапію без потенціалу пригнічення ферментів або з мінімальним таким потенціалом. Якщо лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» необхідно застосовувати з потужним інгібітором CYP3A4, слід розглянути можливість зниження дози до:

- 40 мг на добу для пацієнтів, які приймають лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» у формі таблеток по 140 мг на добу;
- 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» у формі таблеток по 100 мг на добу;
- 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» у формі таблеток по 70 мг на добу.

Для пацієнтів, які приймають лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» по 60 або 40 мг на добу, слід розглянути можливість тимчасового припинення приймання лікарського засобу «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» до відміни інгібітора CYP3A4 або переходу на меншу дозу з використанням лікарської форми дазатинібу як порошку для приготування суспензії для перорального застосування. Перед відновленням приймання лікарського засобу «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» після відміни інгібітора слід витримати період вимивання тривалістю приблизно 1 тиждень.

Прогнозується, що такі знижені дози лікарського засобу «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» коригують площу під кривою (AUC) до діапазону, що спостерігається без інгібіторів CYP3A4; однак клінічні дані щодо такого коригування доз у пацієнтів, які отримують потужні інгібітори CYP3A4, відсутні. Якщо лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» не переноситься після зниження дози, слід або припинити застосування потужного інгібітора CYP3A4, або тимчасово припинити приймання лікарського засобу «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» до відміни інгібітора. Перед підвищенням дози лікарського засобу «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» після відміни інгібітора слід витримати період вимивання тривалістю приблизно 1 тиждень.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У цих пацієнтів не спостерігалось клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці, пов'язаних із віком. Специфічних рекомендацій щодо дозування для пацієнтів літнього віку немає.

МВ-1/Григорів Марія

Порушення функції печінки

Пацієнти з легким, помірним або тяжким ступенем порушення функції печінки можуть отримувати рекомендовану початкову дозу. Проте пацієнтам із порушенням функції печінки лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» слід застосовувати з обережністю (див. розділ 5.2).

Порушення функції нирок

Клінічних досліджень із застосуванням дазатинібу пацієнтам зі зниженою функцією нирок не проводили (дослідження за участю пацієнтів із вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі виключало пацієнтів із концентрацією креатиніну в сироватці крові > 3 рази від верхньої межі норми, а дослідження за участю пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ із резистентністю або непереносимістю попередньої терапії імаїнібом виключали пацієнтів із концентрацією креатиніну в сироватці крові $> 1,5$ рази від верхньої межі норми). Оскільки нирковий кліренс дазатинібу та його метаболітів становить $< 4 \%$, зниження загального кліренсу організму в пацієнтів із нирковою недостатністю не очікується.

Спосіб застосування

Лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» призначений для перорального застосування. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не рекомендовано подрібнювати, ділити або жувати для забезпечення сталості дозування та мінімізації ризику контакту зі шкірою; їх слід ковтати цілими. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не рекомендовано диспергувати, оскільки системна експозиція в пацієнтів, які отримують дисперговану таблетку, нижча, ніж у тих, хто ковтає таблетку цілою. Дазатиніб у формі порошку для приготування суспензії для перорального застосування також доступний для дітей із Rh+ ХМЛ-ХФ та Rh+ ГЛЛ, а також для дорослих пацієнтів із ХМЛ-ХФ, які не можуть ковтати таблетки. Лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» можна приймати незалежно від приймання їжі; і робити це слід послідовно або вранці, або ввечері (див. розділ 5.2). Лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» не рекомендовано приймати з грейпфрутом або грейпфрутовим соком (див. розділ 4.5).

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

4.4 Особливі попередження та заходи безпеки під час застосування

Клінічно значущі взаємодії

Дазатиніб є субстратом та інгібітором цитохрому P450 (CYP) 3A4. Тому існує потенціал взаємодії з іншими супутньо застосовуваними лікарськими засобами, які метаболізуються переважно за участю CYP3A4 або модулюють його активність (див. розділ 4.5).

Супутнє застосування дазатинібу й лікарських засобів або речовин, які сильно пригнічують CYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин, ритонавір, телітроміцин, грейпфрутовий сік), може збільшити експозицію дазатинібу. Тому пацієнтам, які отримують дазатиніб, супутнє застосування потужного інгібітора CYP3A4 не рекомендовано (див. розділ 4.5).

Супутнє застосування дазатинібу й лікарських засобів, що індукують CYP3A4 (наприклад, дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал або фітопрепарати, що містять *Hypericum perforatum*, також відомий як звіробій звичайний), може істотно знизити експозицію дазатинібу, потенційно підвищуючи ризик терапевтичної невдачі. Тому пацієнтам, які отримують дазатиніб, слід обирати альтернативні супутні лікарські засоби з меншим потенціалом індукції CYP3A4 (див. розділ 4.5).

Супутнє застосування дазатинібу й субстрату CYP3A4 може збільшити експозицію субстрату CYP3A4. Тому слід бути обережними під час супутнього застосування дазатинібу із субстратами CYP3A4 із вузьким терапевтичним індексом, такими як астемізол, терфенадин, цизаприд, пімозид, хінідин, бепридил або алкалоїди ріжків (ерготамін, дигідроерготамін) (див. розділ 4.5).

Супутнє застосування дазатинібу та антагоніста гістамінових H₂-рецепторів (наприклад, фамотидин),

інгібітора протонної помпи (наприклад, омепразол) або алюмінію гідроксиду / магнію гідроксиду може знизити експозицію дазатинібу. Таким чином, антагоністи H₂-рецепторів та інгібітори протонної помпи не рекомендовані, а лікарські засоби на основі алюмінію гідроксиду / магнію гідроксиду слід застосовувати не пізніше ніж за 2 години до або через 2 години після приймання дазатинібу (див. розділ 4.5).

Особливі групи пацієнтів

На основі результатів однодозового фармакокінетичного дослідження, пацієнти з легким, помірним або тяжким ступенем порушення функції печінки можуть отримувати рекомендовану початкову дозу (див. розділ 5.2). Через обмеження цього клінічного дослідження застосовувати дазатиніб пацієнтам із порушенням функції печінки рекомендовано з обережністю.

Важливі побічні реакції

Мієлосупресія

Лікування дазатинібом пов'язане з анемією, нейтропенією та тромбоцитопенією. Їх виникнення є ранішим і частішим у пацієнтів із прогресувальною фазою ХМЛ або Ph+ ГЛЛ, ніж у разі хронічної фази ХМЛ. У дорослих пацієнтів із прогресувальною фазою ХМЛ або Ph+ ГЛЛ, які отримували дазатиніб як монотерапію, розгорнутий аналіз крові (РАК) слід проводити щотижня протягом перших 2 місяців, а потім щомісяця або за клінічними показаннями. У дорослих пацієнтів і дітей із хронічною фазою ХМЛ розгорнутий аналіз крові слід проводити щодня протягом 12 тижнів, відтак щодня 3 місяці або за клінічними показаннями. У дітей із Ph+ ГЛЛ, які отримують лікування дазатинібом у комбінації із хіміотерапією, РАК слід проводити перед початком кожного блоку хіміотерапії та за клінічними показаннями. Під час консолідувальних блоків хіміотерапії РАК слід проводити щодня 2 дні до відновлення показників (див. розділи 4.2 та 4.8). Мієлосупресія загалом є оборотною й зазвичай контролюється шляхом тимчасового призупинення приймання дазатинібу або зниження дози.

Кровотеча

У пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ (n = 548) у 5 пацієнтів (1 %), які отримували дазатиніб, спостерігалася кровотеча 3-го або 4-го ступеня. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із прогресувальною фазою ХМЛ, які отримували рекомендовану дозу дазатинібу (n = 304), тяжка кровотеча з боку центральної нервової системи (ЦНС) виникла в 1 % пацієнтів. Один випадок був летальним і був пов'язаний із тромбоцитопенією 4-го ступеня за Загальними критеріями токсичності (СТС). Шлунково-кишкова кровотеча 3-го або 4-го ступеня виникла у 6 % пацієнтів із прогресувальною фазою ХМЛ і зазвичай вимагала тимчасового припинення приймання лікарського засобу й проведення трансфузій. Інша кровотеча 3-го або 4-го ступеня спостерігалася у 2 % пацієнтів із прогресувальною фазою ХМЛ. Більшість побічних реакцій у формі кровотеч у цих пацієнтів зазвичай зумовлені тромбоцитопенією 3-го або 4-го ступеня (див. розділ 4.8). Крім того, аналізи тромбоцитів *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що лікування дазатинібом оборотно впливає на активацію тромбоцитів.

Слід дотримуватись обережності, якщо пацієнтам необхідно приймати лікарські засоби, що пригнічують функцію тромбоцитів, або антикоагулянти.

Затримка рідини

Дазатиніб пов'язаний із затримкою рідини. У III фазі клінічного дослідження за участю пацієнтів із вперше діагнованим ХМЛ у хронічній фазі про затримку рідини 3-го або 4-го ступеня повідомлялося в 13 пацієнтів (5 %) у групі лікування дазатинібом та у 2 пацієнтів (1 %) у групі лікування імаїнібом після щонайменше 60 місяців подальшого спостереження (див. розділ 4.8). Серед усіх пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ, які отримували рекомендовану дозу дазатинібу (n = 548), тяжка затримка рідини спостерігалася в 32 пацієнтів (6 %). У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із прогресувальною фазою ХМЛ або Ph+ ГЛЛ, які отримували рекомендовану дозу дазатинібу (n = 304), про затримку рідини 3-го або 4-го ступеня повідомлялося у 8 % пацієнтів, включно з плевральним і перикардіальним випотом 3-го або 4-го ступеня, про які повідомлялося в 7 та 1 % пацієнтів відповідно. У цих пацієнтів про набряк легень і легеневу гіпертензію 3-го або 4-го ступеня повідомлялося в 1 % пацієнтів у кожному випадку.

Пацієнтів, у яких з'являються симптоми, що свідчать про плевральний випіт, такі як задишка або

МВ- / Чумакова Марія

сухий кашель, слід обстежити за допомогою рентгенографії органів грудної клітки. Плевральний випіт 3-го або 4-го ступеня може вимагати проведення торакоцентезу й оксигенотерапії. Побічні реакції, пов'язані із затримкою рідини, зазвичай усували за допомогою заходів підтримувальної терапії, що охоплюють діуретики й короткі курси стероїдів (див. розділи 4.2 та 4.8). Пацієнти віком від 65 років частіше, ніж пацієнти молодшого віку, схильні до розвитку плеврального випоту, задишки, кашлю, перикардіального випоту й застійної серцевої недостатності, тому за ними слід ретельно спостерігати. Повідомлялося також про випадки хілотораксу в пацієнтів із плевральним випотом (див. розділ 4.8).

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ)

Повідомлялося про розвиток ЛАГ (прекапілярної легеневої артеріальної гіпертензії, підтвердженої катетеризацією правих відділів серця) у зв'язку з лікуванням дазатинібом (див. розділ 4.8). У цих випадках про ЛАГ повідомлялося після початку терапії дазатинібом, включно з випадками після більше як одного року лікування.

Перед початком терапії дазатинібом пацієнтів слід обстежити на наявність ознак і симптомів фонового серцево-легеневого захворювання. Ехокардіографію слід проводити на початку лікування кожному пацієнту із симптомами серцевого захворювання та розглянути можливість її проведення у пацієнтів із факторами ризику серцевих або легених захворювань. Пацієнтів, у яких з'являється задишка й підвищена втомлюваність після початку терапії, слід обстежити на наявність поширених етіологічних факторів, включно з плевральним випотом, набряком легень, анемією або легеневою інфільтрацією. Відповідно до рекомендацій щодо усунення негематологічних побічних реакцій (див. розділ 4.2), під час цього обстеження дозу дазатинібу слід знизити або тимчасово припинити лікування. Якщо пояснення не знайдено, або якщо немає поліпшення після зниження дози чи тимчасового припинення лікування, слід розглянути діагноз ЛАГ. Діагностичний підхід має відповідати стандартам практичних керівництв. Якщо ЛАГ підтверджується, приймання дазатинібу слід остаточно припинити. Подальше спостереження слід проводити відповідно до стандартів практичних керівництв. Після припинення терапії дазатинібом в пацієнтів із ЛАГ, які отримували дазатиніб, спостерігалось поліпшення гемодинамічних і клінічних параметрів.

Подовження інтервалу QT

Дані *in vitro* свідчать про те, що дазатиніб має потенціал подовжувати реполяризацію шлуночків серця (інтервал QT) (див. розділ 5.3). У 258 пацієнтів, які отримували дазатиніб, і 258 пацієнтів, які отримували іматиніб, із щонайменше 60 місяцями подальшого спостереження у III фазі дослідження за участю пацієнтів із вперше діагнованим ХМЛ у хронічній фазі, в 1 пацієнта (< 1 %) у кожній групі повідомлялося про подовження інтервалу QTc як про побічну реакцію. Медіана змін інтервалу QTcF проти вихідного рівня становила 3,0 мс у пацієнтів, які отримували дазатиніб, як порівняти з 8,2 мс у пацієнтів, які отримували іматиніб. В одного пацієнта (< 1 %) у кожній групі спостерігався інтервал QTcF > 500 мс. У 865 пацієнтів із лейкозом, які отримували дазатиніб у клінічних дослідженнях II фази, середні зміни інтервалу QTc, як порівняти з вихідним рівнем за методом Фредеріка (QTcF), становили 4-6 мс; верхні 95%-ві довірчі інтервали для всіх середніх змін, як порівняти з вихідним рівнем, становили < 7 мс (див. розділ 4.8).

Із 2182 пацієнтів із резистентністю або непереносимістю попередньої терапії іматинібом, які отримували дазатиніб у клінічних дослідженнях, у 15 пацієнтів (1 %) повідомлялося про подовження інтервалу QTc як про побічну реакцію. У двадцяти одного із цих пацієнтів (1 %) спостерігався інтервал QTcF > 500 мс.

Дазатиніб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають або у яких може розвинутись подовження інтервалу QTc. До них належать пацієнти з гіпокаліємією або гіпомagneмією, пацієнти із вродженим синдромом подовженого інтервалу QT, пацієнти, які приймають антиаритмічні лікарські засоби або інші лікарські засоби, що призводять до подовження інтервалу QT, а також пацієнти, які отримують кумулятивну високодозову терапію антрациклінами. Перед прийманням дазатинібу слід скоригувати гіпокаліємію або гіпомagneмію.

Побічні реакції з боку серця

Дазатиніб вивчали в рандомізованому клінічному дослідженні за участю 519 пацієнтів із вперше діагнованим ХМЛ у хронічній фазі, яке включало пацієнтів із серцевими захворюваннями в анамнезі. У пацієнтів, які приймали дазатиніб, повідомлялося про такі побічні реакції з боку серця, як

застійна серцева недостатність / дисфункція серця, перикардіальний випіт, аритмії, відчуття серцебиття, подовження інтервалу QT та інфаркт міокарда (включно з летальним). Побічні реакції з боку серця виникали частіше в пацієнтів із факторами ризику або серцевими захворюваннями в анамнезі. Пацієнти з факторами ризику (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет) або серцевими захворюваннями в анамнезі (наприклад, попереднє черезшкірне коронарне втручання, документально підтверджена ішемічна хвороба серця) повинні перебувати під ретельним спостереженням на наявність клінічних ознак або симптомів, що свідчать про дисфункцію серця, таких як біль у грудях, задишка й підвищене потовиділення.

У разі появи таких клінічних ознак або симптомів лікарям рекомендовано призупинити приймання дазатинібу й розглянути потребу в альтернативному специфічному лікуванні ХМЛ. Після вирішення стану слід провести функційну оцінку перед відновленням лікування дазатинібом. Приймання дазатинібу можна відновити в початковій дозі в разі легких/помірних побічних реакцій (≤ 2 -го ступеня) і відновити зі зниженням дози на один рівень у разі тяжких побічних реакцій (≥ 3 -го ступеня) (див. розділ 4.2). Пацієнти, які продовжують лікування, повинні проходити періодичний моніторинг.

Пацієнти з неконтрольованими або значущими серцево-судинними захворюваннями не включалися до клінічних досліджень.

Тромботична мікроангіопатія (ТМА)

Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL були пов'язані з розвитком тромботичної мікроангіопатії (ТМА), включно з окремими звітами про випадки для дазатинібу (див. розділ 4.8). У разі виникнення лабораторних або клінічних ознак, пов'язаних із ТМА, у пацієнта, який отримує дазатиніб, лікування дазатинібом слід припинити й провести повне обстеження на наявність ТМА, включно з визначенням активності ADAMTS13 та антитіл до ADAMTS13. Якщо рівень антитіл до ADAMTS13 підвищений у поєднанні з низькою активністю ADAMTS13, відновлювати приймання дазатинібу не рекомендовано.

Реактивація вірусу гепатиту В

Реактивація гепатиту В у пацієнтів, які є хронічними носіями цього вірусу, відбувалася після того, як ці пацієнти отримували інгібітори тирозинкінази BCR-ABL. У деяких випадках спостерігалася гостра печінкова недостатність або фульмінантний гепатит, які вимагали трансплантації печінки або призводили до летального наслідку.

Перед початком лікування дазатинібом пацієнтів слід обстежити на наявність інфекції ВГВ. Перед початком лікування пацієнтів із позитивною серологією на гепатит В (включно з пацієнтами з активною формою захворювання), а також пацієнтів, у яких виявлено позитивний результат на інфекцію ВГВ під час лікування, слід проконсультуватися з експертами із захворювань печінки й лікування гепатиту В. Носії ВГВ, які потребують лікування дазатинібом, повинні перебувати під ретельним спостереженням на наявність ознак і симптомів активної інфекції ВГВ протягом усього періоду терапії та протягом кількох місяців після її завершення (див. розділ 4.8).

Вплив на ріст і розвиток у дітей

У клінічних дослідженнях дазатинібу за участю дітей із Rh+ ХМЛ-ХФ, резистентних/непереносимих до іматинібу, і дітей із Rh+ ХМЛ-ХФ, які раніше не отримували лікування, після щонайменше 2 років лікування про пов'язані з лікуванням побічні явища, які стосуються росту й розвитку кісток, повідомлялося в 6 пацієнтів (4,6 %), одне з яких було тяжким за інтенсивністю (затримка росту 3-го ступеня). Ці 6 випадків включали випадки затримки зрощення епіфізів, остеопенії, затримки росту й гінекомастії (див. розділ 5.1). Ці результати важко інтерпретувати в контексті хронічних захворювань, таких як ХМЛ, і вони вимагають довгострокового подальшого спостереження.

У клінічних дослідженнях дазатинібу в комбінації із хіміотерапією за участю дітей із вперше діагностованим Rh+ ГЛЛ після максимальної тривалості лікування до 2 років про побічні явища, пов'язані з ростом і розвитком кісток, зумовлені лікуванням, повідомлялося в 1 (0,6 %) пацієнта. Цим випадком була остеопенія 1-го ступеня.

У дітей, які отримували дазатиніб у клінічних дослідженнях, спостерігалася затримка росту (див. розділ 4.8). Після максимальної тривалості лікування до 2 років спостерігалася тенденція до

зниження очікуваного росту в тій самій мірі, що й під час застосування лише хіміотерапії, без впливу на очікувану масу тіла та ІМТ та без зв'язку з гормональними порушеннями або іншими лабораторними показниками. Рекомендовано проводити моніторинг росту й розвитку кісток у дітей.

Допоміжні речовини

Лактоза

Цей лікарський засіб містить лактози моногідрат. Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, повною недостатністю лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей лікарський засіб.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше як 1 ммоль натрію (23 мг) на одну таблетку, вкриту плівковою оболонкою, тобто загалом є «вільним від натрію».

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Активні речовини, що можуть підвищувати концентрацію дазатинібу в плазмі крові

Дослідження *in vitro* свідчать, що дазатиніб є субстратом CYP3A4. Супутнє застосування дазатинібу й лікарських засобів або речовин, які сильно пригнічують CYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин, ритонавір, телітроміцин, грейпфрутовий сік), може збільшити експозицію дазатинібу. Тому пацієнтам, які отримують дазатиніб, системне застосування потужного інгібітора CYP3A4 не рекомендовано (див. розділ 4.2).

За клінічно значущих концентрацій зв'язування дазатинібу з білками плазми крові становить приблизно 96 % на основі експериментів *in vitro*. Досліджень щодо оцінки взаємодії дазатинібу з іншими лікарськими засобами, що зв'язуються з білками, не проводили. Потенціал витіснення та його клінічна значущість невідомі.

Активні речовини, що можуть знижувати концентрацію дазатинібу в плазмі крові

Коли дазатиніб застосовували після 8 щоденних вечірніх прийомів 600 мг рифампіцину, потужного індуктора CYP3A4, AUC дазатинібу знижувалася на 82 %. Інші лікарські засоби, що індукують активність CYP3A4 (наприклад, дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал або фітопрепарати, що містять *Hypericum perforatum*, також відомий як звіробій звичайний), також можуть посилювати метаболізм і знижувати концентрацію дазатинібу в плазмі крові. Тому супутнє застосування потужних індукторів CYP3A4 з дазатинібом не рекомендовано. Пацієнтам, яким показане застосування рифампіцину або інших індукторів CYP3A4, слід застосовувати альтернативні лікарські засоби з меншим потенціалом індукції ферментів. Супутнє застосування дексаметазону, слабкого індуктора CYP3A4, з дазатинібом дозволено; прогнозується, що AUC дазатинібу знизиться приблизно на 25 % під час супутнього застосування дексаметазону, що навряд чи буде клінічно значущим.

Антагоністи гістамінових H₂-рецепторів та інгібітори протонної помпи

Тривале пригнічення секреції соляної кислоти в шлунку антагоністами H₂-рецепторів або інгібіторами протонної помпи (наприклад, фамотидином та омепразолом), імовірно, знижує експозицію дазатинібу. У дослідженні одноразової дози за участю здорових добровольців застосування фамотидину за 10 годин до одноразової дози дазатинібу знижувало експозицію дазатинібу на 61 %. У дослідженні за участю 14 здорових добровольців застосування одноразової дози 100 мг дазатинібу через 22 години після 4-денного приймання омепразолу в дозі 40 мг у рівноважному стані знижувало AUC дазатинібу на 43 % і C_{max} дазатинібу на 42 %. Пацієнтам, які отримують терапію дазатинібом, замість антагоністів H₂-рецепторів або інгібіторів протонної помпи слід розглянути можливість застосування антацидів (див. розділ 4.4).

Антациди

Неклінічні дані демонструють, що розчинність дазатинібу залежить від pH. У здорових добровольців супутнє застосування антацидів на основі алюмінію гідроксиду / магнію гідроксиду з дазатинібом знижувало AUC одноразової дози дазатинібу на 55 % і C_{max} на 58 %. Однак, коли антациди застосовували за 2 години до одноразової дози дазатинібу, значущих змін концентрації або експозиції дазатинібу не спостерігалось. Таким чином, антациди можна застосовувати не пізніше ніж за

2 години до або через 2 години після приймання дазатинібу (див. розділ 4.4).

Активні речовини, концентрація яких у плазмі крові може змінюватися під впливом дазатинібу
Супутне застосування дазатинібу й субстрату CYP3A4 може збільшити експозицію субстрату CYP3A4. У дослідженні за участю здорових добровольців одноразова доза 100 мг дазатинібу підвищувала AUC та C_{max} експозиції симвастатину, відомого субстрату CYP3A4, на 20 та 37 % відповідно. Не можна виключити, що цей ефект буде більшим після багаторазового приймання дазатинібу. Тому субстрати CYP3A4 з відомим вузьким терапевтичним індексом (наприклад, астемізол, терфенадин, цизаприд, пімозид, хінідин, бепридил або алкалоїди ріжків [ерготамін, дигідроерготамін]) слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують дазатиніб (див. розділ 4.4).

Дані *in vitro* вказують на потенційний ризик взаємодії із субстратами CYP2C8, такими як глітазони.

Діти

Дослідження взаємодії проводили лише в дорослих.

4.6 Фертильність, вагітність і годування груддю

Жінки репродуктивного віку / контрацепція в чоловіків і жінок

Як сексуально активним чоловікам, так і жінкам репродуктивного віку під час лікування слід використовувати ефективні методи контрацепції.

Вагітність

На основі досвіду застосування людиною, дазатиніб підозрюється в спричиненні вроджених вад розвитку, включно з дефектами нервової трубки, а також шкідливих фармакологічних ефектів на плід у разі застосування під час вагітності. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3).

Дазатиніб не рекомендовано застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування дазатинібом. Якщо дазатиніб застосовується під час вагітності, пацієнтку необхідно проінформувати про потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Існує недостатній/обмежений обсяг інформація щодо екскреції дазатинібу в грудне молоко людини або тварин. Фізико-хімічні й наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані щодо дазатинібу вказують на його екскрецію в грудне молоко, тому ризик для немовляти, що перебуває на грудному годуванні, не може бути виключений.

Під час лікування лікарським засобом «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» годування груддю слід припинити.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах лікування дазатинібом не впливало на фертильність самців і самок щурів (див. розділ 5.3). Лікарі й інші медичні працівники повинні консультувати пацієнтів-чоловіків відповідного віку щодо можливого впливу дазатинібу на фертильність. Така консультація може включати розгляд питання про кріоконсервацію сперми.

4.7 Вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами

Лікарський засіб «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтів слід попередити, що під час лікування дазатинібом у них можуть виникати такі побічні реакції, як запаморочення або розмитість зору. Тому рекомендовано дотримуватись обережності під час керування автомобілем або роботи з механізмами.

4.8 Побічні ефекти

Резюме профілю безпеки

Наведені нижче дані відображають експозицію дазатинібу як монотерапії в усіх дозах, що вивчалися в клінічних дослідженнях (N = 2900). Вони охоплюють 324 дорослих пацієнтів із вперше

діагностованим ХМЛ у хронічній фазі, 2388 дорослих пацієнтів із хронічною або прогресувальною фазою ХМЛ або Ph+ ГЛЛ, резистентних або непереносимих до іматинібу, та 188 дітей.

У 2712 дорослих пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ, прогресувальною фазою ХМЛ або Ph+ ГЛЛ медіана тривалості терапії становила 19,2 місяця (діапазон від 0 до 93,2 місяця). У рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів із вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі медіана тривалості терапії становила приблизно 60 місяців. Медіана тривалості терапії в 1618 дорослих пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ становила 29 місяців (діапазон від 0 до 92,9 місяця). Медіана тривалості терапії в 1094 дорослих пацієнтів із прогресувальною фазою ХМЛ або Ph+ ГЛЛ становила 6,2 місяця (діапазон від 0 до 93,2 місяця). У педіатричних дослідженнях за участю 188 пацієнтів медіана тривалості терапії становила 26,3 місяця (діапазон від 0 до 99,6 місяця). У підгрупі зі 130 дітей із хронічною фазою ХМЛ, які отримували дазатиніб, медіана тривалості терапії становила 42,3 місяця (діапазон від 0,1 до 99,6 місяця).

У більшості пацієнтів, які отримували дазатиніб, у певний момент виникали побічні реакції. У загальній популяції з 2712 дорослих пацієнтів, які отримували дазатиніб, у 520 (19 %) виникли побічні реакції, що призвели до припинення лікування.

Загальний профіль безпеки дазатинібу в педіатричній популяції з Ph+ ХМЛ-ХФ був подібним до профілю безпеки в дорослій популяції, незалежно від лікарської форми. Винятком є те, що в педіатричній популяції не повідомлялося про перикардіальний випіт, плевральний випіт, набряк легень або легеневу гіпертензію.

Зі 130 дітей із ХМЛ-ХФ, які отримували дазатиніб, у 2 (1,5 %) виникли побічні реакції, що призвели до припинення лікування.

Побічні реакції у формі таблиці

Наведені нижче побічні реакції, за винятком відхилень лабораторних показників від норми, спостерігалися в пацієнтів, які проходили лікування дазатинібом як монотерапією в клінічних дослідженнях і в постмаркетинговому періоді (таблиця 5). Ці реакції представлено за класами систем органів і за частотою виникнення. Частоту визначають як: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $1/10\ 000$ до $< 1/1000$); частота невідома (не може бути оцінена за наявними постмаркетинговими даними). У межах кожної групи за частотою побічні реакції наведено в порядку зменшення їхньої серйозності.

Таблиця 5. Зведений перелік побічних реакцій у формі таблиці

Інфекції та інвазії	
<i>Дуже часто</i>	інфекції (включно з бактеріальними, вірусними, грибовими,
<i>Часто</i>	пневмонія (включно з бактеріальною, вірусною та грибовою), інфекції/запалення верхніх дихальних шляхів, інфекція, спричинена вірусом герпесу (включно з цитомегаловірусною — ЦМВ), ентероколіт, сепсис (включно з нечастими випадками з летальним наслідком)
<i>Частота</i>	реактивація вірусу гепатиту В
З боку кровоносної та лімфатичної системи	
<i>Дуже часто</i>	міелосупресія (включно з анемією, нейтропенією, тромбоцитопенією)
<i>Часто</i>	фебрильна нейтропенія
<i>Нечасто</i>	лімфаденопатія, лімфопенія
<i>Рідко</i>	парціальна червоноклітинна аплазія
З боку імунної системи	
<i>Нечасто</i>	гіперчутливість (включно з вузлуватою еритемою)
<i>Рідко</i>	анафілактичний шок
З боку ендокринної системи	
<i>Нечасто</i>	гіпотиреоз
<i>Рідко</i>	гіпертиреоз, тиреоїдит
З боку обміну речовин і харчування	
<i>Часто</i>	порушення апетиту ^а , гіперурикемія
<i>Нечасто</i>	синдром лізису пухлини, дегідратація, гіпоальбумінемія, гіперхолестеринемія
<i>Рідко</i>	цукровий діабет
З боку психіки	
<i>Часто</i>	депресія, безсоння
<i>Нечасто</i>	тривожність, сплутаність свідомості, лабільність афекту, зниження лібідо
З боку нервової системи	
<i>Дуже часто</i>	головний біль
<i>Часто</i>	нейропатія (включно з периферичною нейропатією), запаморочення,
<i>Нечасто</i>	кровотеча з боку ЦНС ^б , синкопе, тремор, амнезія, порушення рівноваги
<i>Рідко</i>	гостре порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака, судоми, неврит зорового нерва, параліч VII пари черепних нервів (лицьового нерва), деменція, атаксія
З боку органів зору	
<i>Часто</i>	розлади зору (включно з порушенням зору, розмитістю зору й зниженням гостроти зору), сухість очей
<i>Нечасто</i>	погіршення зору, кон'юнктивіт, фотофобія, підвищена слюзотеча
З боку органів слуху й рівноваги	
<i>Часто</i>	шум у вухах
<i>Нечасто</i>	утрата слуху, вертиго
З боку серця	
<i>Часто</i>	застійна серцева недостатність / дисфункція серця ^в , перикардіальний випіт*, аритмія (включно з тахікардією), відчуття серцебиття
<i>Нечасто</i>	інфаркт міокарда (включно з летальним наслідком)*, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі*, перикардит, шлуночкова аритмія (включно зі шлуночковою тахікардією), стенокардія, кардіомегалія, аномальна хвиля Т на електрокардіограмі, підвищення рівня тропоніну
<i>Рідко</i>	легеневе серце, міокардит, гострий коронарний синдром, зупинка серця, подовження інтервалу PR на електрокардіограмі, ішемічна хвороба серця,
<i>Частота</i>	фібриляція передсердь / тріпотіння передсердь
З боку судин	
<i>Дуже часто</i>	кровотеча* ^г
<i>Часто</i>	артеріальна гіпертензія, припливи
<i>Нечасто</i>	артеріальна гіпотензія, тромбоз, тромбоз
<i>Рідко</i>	тромбоз глибоких вен, емболія, сітчасте ліве до

Частота	тромботична мікроангіопатія
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки й середостіння	
Дуже часто	плевральний випіт*, задишка
Часто	набряк легень*, легенева гіпертензія*, легенева інфільтрація, пневмоніт, кашель
Нечасто	легенева артеріальна гіпертензія, бронхоспазм, астма, хілоторакс
Рідко	емболія легеневої артерії, гострий респіраторний дистрес-синдром
Частота	інтерстиціальне захворювання легень
З боку шлунково-кишкового тракту	
Дуже часто	діарея, блювання, нудота, біль у животі
Часто	шлунково-кишкова кровотеча*, коліт (включно з нейтропенічним колітом), гастрит, запалення слизової оболонки (включно з мукозитом/стоматитом), диспепсія, здуття живота, запор, ураження м'яких тканин ротової порожнини
Нечасто	панкреатит (включно з гострим панкреатитом), виразка верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, езофагіт, асцит*, анальна тріщина, дисфагія,
Рідко	гастроентеропатія із втратою білка, кишкова непрохідність, анальна норія
Частота	летальна шлунково-кишкова кровотеча*
З боку гепатобіліарної системи	
Нечасто	гепатит, холецистит, холестаза
З боку шкіри й підшкірної клітковини	
Дуже часто	шкірне висипання [†]
Часто	алопеція, дерматит (включно з екземою), свербіж, акне, сухість шкіри, кропив'янка, гіпергідроз
Нечасто	нейтрофільний дерматоз, фоточутливість, порушення пігментації, панікуліт, виразка шкіри, бульозні стани, ураження нігтів, синдром долонно-підшовної еритродізестезії, ураження волосся
Рідко	лейкоцитокластичний васкуліт, фіброз шкіри
Частота	синдром Стівенса — Джонсона [‡]
З боку скелетно-м'язової системи й сполучної тканини	
Дуже часто	біль у кістках і м'язах ^е
Часто	артралгія, міалгія, м'язова слабкість, скутість опорно-рухового апарату,
Нечасто	рабдоміоліз, остеонекроз, запалення м'язів, тендиніт, артрит
Рідко	затримка зрощення епіфізів ^е , затримка росту ^е
З боку нирок і сечовивідних шляхів	
Нечасто	порушення функції нирок (включно з нирковою недостатністю), часте
Частота	нефротичний синдром
Вагітність, післяпологовий і перинатальний періоди	
Рідко	самовільний аборт
З боку репродуктивної системи й молочних залоз	
Нечасто	гінекомастія, порушення менструального циклу
Загальні розлади й реакції в місці введення	
Дуже часто	периферичний набряк ^ж , підвищена втомлюваність, пірексія (підвищення
Часто	астенія, біль, біль у грудній клітці, генералізований набряк ^ж , озноб
Нечасто	нездужання, інші поверхневі набряки ^ж
Рідко	порушення ходи
Лабораторні й інструментальні дослідження	
Часто	зниження маси тіла, збільшення маси тіла
Нечасто	підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, підвищення рівня гамма-
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	
Часто	синець

^а Включає зниження апетиту, раннє насичення, підвищення апетиту.

^б Включає кровотечу з боку центральної нервової системи, церебральну гематому, крововилив у мозок, екстрадуральну гематому, внутрішньочерепний крововилив, геморагічний інсульт, субарахноїдальний крововилив, субдуральну гематому й субдуральний крововилив.

^в Включає підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду, шлункову дисфункцію, дисфункцію лівого шлуночка, дисфункцію правого шлуночка, серцеву недостатність, гостру серцеву недостатність, хронічну

МДБ-1 (Умашова Марія)

серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, кардіоміопатію, застійну кардіоміопатію, діастолічну дисфункцію, зниження фракції викиду та шлуночкову недостатність, лівошлуночкову недостатність, правошлуночкову недостатність і гіпокінезію шлуночків.

^f Не включає шлунково-кишкову кровотечу й кровотечу з боку ЦНС; про ці побічні реакції повідомляється у класах систем органів «З боку шлунково-кишкового тракту» та «З боку нервової системи» відповідно.

^g Включає медикаментозну висипку, еритему, мультиформну еритему, еритроз, ексfolіативне висипання, генералізовану еритему, висипання на статевих органах, пітницю, міліум, пустульозний псоріаз, висипання, еритематозне висипання, фолікулярне висипання, генералізоване висипання, макульозне висипання, макулопапульозне висипання, папульозне висипання, свербляче висипання, пустульозне висипання, везикульозне висипання, ексfolіацію шкіри, подразнення шкіри, токсичне шкірне висипання, везикульозну кропив'янку й васкулітне висипання.

^a У постмаркетинговому періоді повідомлялося про окремі випадки розвитку синдрому Стівенса — Джонсона. Не вдалося визначити, чи були ці слизово-шкірні побічні реакції безпосередньо пов'язані з дазатинібом чи із супутнім застосуванням інших лікарських засобів.

^e Про біль у кістках і м'язах повідомлялося під час лікування або після його припинення.

^c У педіатричних дослідженнях частота виникнення описувалася як «часто».

^e Гравітаційний набряк, локалізований набряк, периферичний набряк.

^{*} Набряк кон'юнктиви, набряк очей, припухлість очей, набряк повік, набряк обличчя, набряк губ, макулярний набряк, набряк ротової порожнини, орбітальний набряк, періорбітальний набряк, припухлість обличчя.

³ Гіперволемія, затримка рідини, набряк шлунково-кишкового тракту, генералізований набряк, периферична припухлість, набряк, набряк унаслідок серцевого захворювання, навколонишковий випіт, постпроцедурний набряк, вісцеральний набряк.

ⁿ Припухлість статевих органів, набряк у місці розрізу, набряк статевих органів, набряк статевого члена, припухлість статевого члена, набряк мошонки, припухлість шкіри, набряк яєчок, вульвовагінальний набряк.

^{*} Додаткову інформацію див. у розділі «Опис окремих побічних реакцій»

Опис окремих побічних реакцій

Мієлосупресія

Лікування дазатинібом пов'язане з анемією, нейтропенією та тромбоцитопенією. Їх виникнення є ранішим і частішим у пацієнтів із прогресувальною фазою ХМЛ або Ph+ ГЛЛ, ніж у разі хронічної фази ХМЛ (див. розділ 4.4).

Кровотеча

У пацієнтів, які приймали дазатиніб, спостерігалися пов'язані із застосуванням лікарського засобу побічні реакції у формі кровотеч — від петехій і носових кровотеч до шлунково-кишкових кровотеч та кровотеч із боку ЦНС 3-го або 4-го ступеня (див. розділ 4.4).

Затримка рідини

Різноманітні побічні реакції, такі як плевральний випіт, асцит, набряк легень і ретікардіальний випіт із поверхневим набряком або без нього, можна разом описати як «затримку рідини». У дослідженні за участю пацієнтів із вперше діагнованим ХМЛ у хронічній фазі після щонайменше 60 місяців подальшого спостереження побічні реакції у формі затримки рідини, пов'язані з прийманням дазатинібу, включали плевральний випіт (28 %), поверхневий набряк (14 %), легеневу гіпертензію (5 %), генералізований набряк (4 %) і перикардіальний випіт (4 %). Про застійну серцеву недостатність / дисфункцію серця та набряк легень повідомлялося в менше як 2 % пацієнтів.

Кумулятивна частота виникнення пов'язаного з дазатинібом плеврального випоту (усіх ступенів) із часом становила 10 % через 12 місяців, 14 % через 24 місяці, 19 % через 36 місяців, 24 % через 48 місяців і 28 % через 60 місяців. Загалом у 46 пацієнтів, які отримували дазатиніб, спостерігався рецидивний плевральний випіт. У 17 пацієнтів було по 2 окремі побічні реакції, у 6 — по 3 побічні реакції, у 18 — від 4 до 8 побічних реакцій, а у 5 пацієнтів спостерігалось більше як 8 епізодів плеврального випоту.

Медіана часу до першого виникнення пов'язаного з дазатинібом плеврального випоту 1-го або 2-го ступеня становила 114 тижнів (діапазон: від 4 до 299 тижнів). Менше як 10 % пацієнтів із плевральним випотом мали тяжкий (3-го або 4-го ступеня) плевральний випіт, пов'язаний із дазатинібом. Медіана часу до першого виникнення пов'язаного з дазатинібом плеврального випоту (≥ 3-го ступеня) становила 175 тижнів (діапазон: від 114 до 274 тижнів). Медіана тривалості пов'язаного з дазатинібом плеврального випоту (усіх ступенів) становила 283 дні (~40 тижнів).

Плевральний випіт зазвичай був оборотним, його усували шляхом тимчасового припинення лікування дазатинібом і застосування діуретиків або інших належних заходів підтримувальної терапії (див. розділи 4.2 та 4.4). Серед пацієнтів, які отримували дазатиніб і мали пов'язаний із

застосуванням лікарського засобу плевральний випіт ($n = 73$), у 45 (62 %) тимчасово припиняли лікування, а у 30 (41 %) — знижували дозу. Крім того, 34 (47 %) пацієнти отримували діуретики, 23 (32 %) — кортикостероїди, а 20 (27 %) — як кортикостероїди, так і діуретики. Дев'яти (12 %) пацієнтам провели терапевтичний торакоцентез.

Шість відсотків пацієнтів, які отримували дазатиніб, припинили лікування через пов'язаний із застосуванням лікарського засобу плевральний випіт. Плевральний випіт не погіршував здатність пацієнтів досягати відповіді на лікування. Серед пацієнтів, які отримували дазатиніб і мали плевральний випіт, 96 % досягли повної великої цитогенетичної відповіді (сCCyR), 82 % досягли великої молекулярної відповіді (MMR), а 50 % досягли відповіді MR4.5, попри тимчасове припинення або корекцію дози.

Додаткову інформацію про пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ та прогресувальною фазою ХМЛ або Ph+ ГЛЛ див. у розділі 4.4.

У пацієнтів із плевральним випотом повідомлялося про випадки хілотораксу. Деякі випадки хілотораксу зникали після остаточного або тимчасового припинення приймання дазатинібу або після зниження дози, але більшість випадків також вимагали додаткового лікування.

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ)

Повідомлялося про розвиток ЛАГ (прекапілярної легеневої артеріальної гіпертензії, підтвердженої катетеризацією правих відділів серця) у зв'язку з впливом дазатинібу. У цих випадках про ЛАГ повідомлялося після початку терапії дазатинібом, включно з випадками після більше як одного року лікування. Пацієнти, у яких виявили ЛАГ під час лікування дазатинібом, часто супутньо приймали інші лікарські засоби або мали супутні патології, окрім основного злоякісного новоутворення. Після припинення терапії дазатинібом у пацієнтів із ЛАГ спостерігалось поліпшення гемодинамічних і клінічних параметрів.

Подовження інтервалу QT

У III фазі дослідження за участю пацієнтів із вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі після щонайменше 12 місяців подальшого спостереження в одного пацієнта (менше як 1 %) із групи дазатинібу спостерігався інтервал QTcF > 500 мс (див. розділ 4.4). Після щонайменше 60 місяців подальшого спостереження про жодного іншого пацієнта з інтервалом QTcF більше як 500 мс не повідомлялося.

У 5 клінічних дослідженнях II фази за участю пацієнтів із резистентністю або непереносимістю попередньої терапії іматинібом повторні ЕКГ на вихідному рівні й під час лікування проводилися в заздалегідь визначені часові точки та аналізувалися централізовано для 865 пацієнтів, які отримували дазатиніб у дозі 70 мг двічі на добу. Інтервал QT коригували за частотою серцевих скорочень за методом Фредеріка В усіх часових точках після приймання лікарського засобу на 8-й день середні зміни інтервалу QTcF, як порівняти з вихідним рівнем, становили 4–6 мс із відповідними верхніми 95%-ми довірчими інтервалами < 7 мс. Із 2182 пацієнтів із резистентністю або непереносимістю попередньої терапії іматинібом, які отримували дазатиніб у клінічних дослідженнях, у 15 пацієнтів (1 %) повідомлялося про подовження інтервалу QTc як про побічну реакцію. У двадцяти одного пацієнта (1 %) спостерігався інтервал QTcF більше як 500 мс (див. розділ 4.4).

Побічні реакції з боку серця

Пацієнти з факторами ризику або серцевими захворюваннями в анамнезі повинні перебувати під ретельним спостереженням на наявність клінічних ознак або симптомів, що свідчать про дисфункцію серця, а також проходити належне обстеження та лікування (див. розділ 4.4).

Реактивація вірусу гепатиту В

Повідомлялося про реактивацію гепатиту В у зв'язку з прийманням інгібіторів тирозинкінази BCR, ABL. Деякі випадки призвели до гострої печінкової недостатності або фульмінантного гепатиту, що призвело до трансплантації печінки або летального наслідку (див. розділ 4.4).

У III фазі дослідження з оптимізації дози за участю пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ із резистентністю або непереносимістю попередньої терапії іматинібом (медіана тривалості лікування становила 30 місяців) частота виникнення плеврального випоту й застійної серцевої недостатності / дисфункції серця була нижчою в пацієнтів, які отримували дазатиніб у дозі 100 мг один раз на добу,

ніж у тих, хто отримував дазатиніб у дозі 70 мг двічі на добу.

Про мієлосупресію також повідомлялося рідше в групі лікування дозою 100 мг один раз на добу (див. нижче розділ «Відхилення лабораторних показників від норми»). Медіана тривалості терапії в групі дози 100 мг один раз на добу становила 37 місяців (діапазон від 1 до 91 місяця). Кумулятивні показники окремих побічних реакцій, про які повідомлялося під час застосування рекомендованої початкової дози 100 мг один раз на добу, наведено в таблиці 6а.

Таблиця 6а. Окремі побічні реакції, про які повідомлялося в клінічному дослідженні 3-ї фази з оптимізації дози (хронічна фаза ХМЛ, резистентна або непереносима до іматинібу)^a

	Щонайменше 2 роки подальшого спостереження		Щонайменше 5 років подальшого спостереження		Щонайменше 7 років подальшого спостереження	
	Усі ступені	Ступінь 3/4	Усі ступені	Ступінь 3/4	Усі ступені	Ступінь 3/4
Базовий термін	Відсоток (%) 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-кишкова кровотеча	2	1	2	1	2	1

^a Результати клінічного дослідження 3-ї фази з оптимізації дози наведено для популяції пацієнтів, які отримували рекомендовану початкову дозу 100 мг один раз на добу (n = 165)

У клінічному дослідженні 3-ї фази з оптимізації дози за участю пацієнтів із прогресувальною фазою ХМЛ та Ph+ ГЛЛ медіана тривалості лікування становила 14 місяців у разі акселерованої фази ХМЛ, 3 місяці — у разі мієлоїдного бластного кризу ХМЛ, 4 місяці — у разі лімфоїдного бластного кризу ХМЛ та 3 місяці — у разі Ph+ ГЛЛ. Окремі побічні реакції, про які повідомлялося під час застосування рекомендованої початкової дози 140 мг один раз на добу, наведено в таблиці 6б. Також вивчали режим дозування по 70 мг двічі на добу. Режим застосування 140 мг один раз на добу продемонстрував порівнянний профіль ефективності з режимом 70 мг двічі на добу, але мав сприятливіший профіль безпеки.

Таблиця 6б. Окремі побічні реакції, про які повідомлялося в клінічному дослідженні 3-ї фази з оптимізації дози: прогресувальна фаза ХМЛ та Ph+ ГЛЛ^a

Базовий термін	140 мг один раз на добу n = 304	
	Усі ступені	Ступінь 3/4
	Відсоток (%) пацієнтів	
Діарея	28	3
Затримка рідини	33	7
Поверхневий набряк	15	<1
Плевральний випіт	20	6
Генералізований набряк	2	0
Застійна серцева недостатність / дисфункція серця ^b	1	0
Перикардіальний випіт	2	1

ММФ-Циклофосфат Маріє

Набряк легень	1	1
Кровотеча	23	8
Шлунково-кишкова кровотеча	8	6

^a Результати клінічного дослідження 3-ї фази з оптимізації дози наведено для популяції пацієнтів, які отримували рекомендовану початкову дозу 140 мг один раз на добу (n = 304), за даними фінального 2-річного спостереження.

^b Включає шлункову дисфункцію, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, кардіоміопатію, застійну кардіоміопатію, діастолічну дисфункцію, зниження фракції викиду й шлункову недостатність.

Крім того, проведено два дослідження загалом за участю 161 дитини з Ph+ ГЛЛ, у яких дазатиніб застосовували в комбінації із хіміотерапією. У базовому дослідженні 106 дітей отримували дазатиніб у комбінації із хіміотерапією за схемою безперервного дозування. У допоміжному дослідженні з 55 дітей 35 отримували дазатиніб у комбінації із хіміотерапією за схемою переривчастого дозування (два тижні лікування з наступною перервою тривалістю від одного до двох тижнів), а 20 дітей отримували дазатиніб у комбінації із хіміотерапією за схемою безперервного дозування. Серед 126 дітей із Ph+ ГЛЛ, які отримували дазатиніб за схемою безперервного дозування, медіана тривалості терапії становила 23,6 місяця (діапазон від 1,4 до 33 місяців).

Зі 126 дітей із Ph+ ГЛЛ, які перебували на схемі безперервного дозування, у 2 (1,6 %) виникли побічні реакції, що призвели до припинення лікування. Побічні реакції, про які повідомлялося в цих двох педіатричних дослідженнях із частотою $\geq 10\%$ у пацієнтів на схемі безперервного дозування, наведено в таблиці 7. Варто зазначити, що про плевральний випіт повідомлялося у 7 (5,6 %) пацієнтів цієї групи, тому його не включено до таблиці.

Таблиця 7. Побічні реакції, про які повідомлялося в 10 % дітей із Ph+ ГЛЛ, які отримували дазатиніб за схемою безперервного дозування в комбінації із хіміотерапією (N = 126)^a

Відсоток (%) пацієнтів		
Побічна реакція	Усі ступені	Ступінь 3/4
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
Зниження апетиту	10,3	4,8
Підвищена втомлюваність	10,3	0

^a У базовому дослідженні серед 106 пацієнтів загалом 24 пацієнти отримували порошок для оральної суспензії щонайменше один раз, 8 з яких отримували виключно лікарську форму порошку для оральної суспензії.

Відхилення лабораторних показників від норми

Гематологія

У клінічному дослідженні 3-ї фази за участю пацієнтів із вперше діагнованим ХМЛ у хронічній фазі після щонайменше 12 місяців подальшого спостереження повідомлялося про такі лабораторні відхилення 3-го або 4-го ступеня в пацієнтів, які приймали дазатиніб: нейтропенія (21 %), тромбоцитопенія (19 %) та анемія (10 %). Після щонайменше 60 місяців подальшого спостереження кумулятивні показники частоти нейтропенії, тромбоцитопенії та анемії становили 29, 22 та 13 % відповідно.

У пацієнтів із вперше діагнованим ХМЛ у хронічній фазі, які отримували дазатиніб і у яких розвинулася мієлосупресія 3-го або 4-го ступеня, відновлення показників зазвичай відбувалося після короткочасного тимчасового припинення приймання лікарського засобу та/або зниження дози. Остаточне припинення лікування відбулося в 1,6 % пацієнтів після щонайменше 12 місяців подальшого спостереження. Після щонайменше 60 місяців подальшого спостереження кумулятивний показник частоти остаточного припинення лікування через мієлосупресію 3-го або 4-го ступеня становив 2,3 %.

У пацієнтів із ХМЛ із резистентністю або непереносимістю попередньої терапії імаїнібом цитопенії (тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія) були постійним проявом. Проте виникнення цитопеній

МВБ / Угашин М.В. / М.В. /

також чітко залежало від стадії захворювання. Частоту гематологічних відхилень 3-го та 4-го ступеня наведено в таблиці 8.

Таблиця 8. Гематологічні лабораторні відхилення 3/4-го ступеня за критеріями СТС у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із резистентністю або непереносимістю попередньої терапії іматинібом^а

	Хронічна фаза (n = 165) ^б	Акселерована фаза (n = 157) ^в	Мієлоїдний бластний криз (n = 74) ^в	Лімфоїдний бластний криз / Ph+ ГЛЛ (n = 168) ^в
Відсоток (%) пацієнтів				
Гематологічні параметри				
Нейтропенія	36	58	77	76
Тромбоцитопенія	23	63	78	74
Анемія	13	47	74	44

^а Результати клінічного дослідження 3-ї фази з оптимізації дози наведено за даними 2-річного подальшого спостереження.

^б Результати дослідження CA180-034 за застосування рекомендованої початкової дози 100 мг один раз на добу.

^в Результати дослідження CA180-035 за застосування рекомендованої початкової дози 140 мг один раз на добу.

Ступені за критеріями СТС: нейтропенія (3-й ступінь $3 \geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/\text{л}$, 4-й ступінь $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$);

тромбоцитопенія

(3-й ступінь $\geq 25 < 50 \times 10^9/\text{л}$, 4-й ступінь $< 25 \times 10^9/\text{л}$); анемія (гемоглобін: 3-й ступінь $\geq 65 < 80 \text{ г/л}$, 4-й ступінь $< 65 \text{ г/л}$).

Кумулятивні показники частоти цитопеній 3-го або 4-го ступеня серед пацієнтів, які отримували лікарський засіб у дозі 100 мг один раз на добу, були подібними за даними 2 та 5 років спостереження та становили відповідно: нейтропенія (35 проти 36 %), тромбоцитопенія (23 проти 24 %) та анемія (13 проти 13 %).

У пацієнтів, у яких розвинулася мієлосупресія 3-го або 4-го ступеня, відновлення показників зазвичай відбувалося після короткочасного тимчасового припинення приймання лікарського засобу та/або зниження дози; остаточне припинення лікування відбулося в 5 % пацієнтів. Більшість пацієнтів продовжили лікування без подальших ознак мієлосупресії.

Біохімія

У клінічному дослідженні за участю пацієнтів із вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі після щонайменше 12 місяців подальшого спостереження повідомлялося про гіпофосфатемію 3-го або 4-го ступеня у 4 % пацієнтів, які отримували дазатиніб, а про підвищення рівнів трансаміназ, креатиніну та білірубину 3-го або 4-го ступеня — у ≤ 1 % пацієнтів. Після щонайменше 60 місяців подальшого спостереження кумулятивна частота гіпофосфатемії 3-го або 4-го ступеня становила 7 %, підвищення рівнів креатиніну й білірубину 3-го або 4-го ступеня — 1 %, а підвищення рівнів трансаміназ 3-го або 4-го ступеня залишалося на рівні 1 %. Випадків припинення терапії дазатинібом через такі зміни біохімічних лабораторних показників не було.

Дані 2-річного подальшого спостереження

Про підвищення рівнів трансаміназ або білірубину 3-го або 4-го ступеня повідомлялося в 1 % пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ (резистентною або непереносимою до іматинібу), проте в пацієнтів із прогресувальною фазою ХМЛ та Ph+ ГЛЛ частота цих відхилень була вищою та становила від 1 до 7 %. Зазвичай із цим станом справлялися шляхом зниження дози або тимчасового припинення приймання лікарського засобу. У клінічному дослідженні 3-ї фази з оптимізації дози в разі хронічної фази ХМЛ про підвищення рівнів трансаміназ або білірубину 3-го або 4-го ступеня повідомлялося в ≤ 1 % пацієнтів із однаково низькою частотою виникнення в усіх чотирьох групах лікування. У клінічному дослідженні 3-ї фази з оптимізації дози в разі прогресувальної фази ХМЛ та Ph+ ГЛЛ про підвищення рівнів трансаміназ або білірубину 3-го або 4-го ступеня повідомлялося в 1-5 % пацієнтів у різних групах лікування.

Приблизно в 5 % пацієнтів, які отримували дазатиніб і мали нормальний вихідний рівень кальцію, у певний момент під час дослідження спостерігалася транзиторна гіпокальціємія 3-го або 4-го ступеня.

СМД-1 / Ушаков СМД

в концентрації 0,6-0,8 нМ. Він зв'язується як з неактивною, так і з активною конформаціями ферменту BCR-ABL.

Механізм дії

In vitro дазатиніб виявляє активність у лейкозних клітинних лініях, що представляють варіанти захворювання, чутливого й резистентного до іматинібу. Ці неклінічні дослідження показують, що дазатиніб може долати резистентність до іматинібу, яка виникає внаслідок надмірної експресії BCR-ABL, мутацій кіназного домену BCR-ABL, активації альтернативних сигнальних шляхів за участю кіназ родини SRC (LYN, HCK) і надмірної експресії гена множинної лікарської резистентності. Крім того, дазатиніб пригнічує кінази родини SRC у субнаномолярних концентраціях.

In vivo в окремих експериментах із використанням мишачих моделей ХМЛ дазатиніб запобігав прогресуванню хронічної фази ХМЛ до бластного кризу й подовжував виживання мишей, яким імплантували клітинні лінії ХМЛ людини, вирощені в різних ділянках організму, включно із центральною нервовою системою.

Клінічна ефективність і безпека

У дослідженнях I фази гематологічні й цитогенетичні відповіді спостерігалися в усіх фазах ХМЛ та в Ph+ ГЛЛ у перших 84 пацієнтів, які пройшли лікування та подальше спостереження тривалістю до 27 місяців. Відповіді були стійкими в усіх фазах ХМЛ та в разі Ph+ ГЛЛ.

Було проведено чотири неконтрольовані відкриті клінічні дослідження II фази з одним рукавом для визначення безпеки й ефективності дазатинібу в пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі, акселерованій фазі або фазі мієлоїдного бластного кризу, які були резистентними або непереносимими до іматинібу. Одне рандомізоване непорівняльне дослідження було проведено за участю пацієнтів у хронічній фазі, у яких попереднє лікування іматинібом у дозі 400 або 600 мг виявилось неефективним. Початкова доза становила 70 мг дазатинібу двічі на добу. Для підвищення активності або усунення токсичності дозволялися модифікації дози (див. розділ 4.2).

Було проведено два рандомізовані відкриті дослідження III фази для оцінки ефективності дазатинібу під час застосування один раз на добу, як порівняти з дазатинібом двічі на добу. Крім того, було проведено одне відкрите рандомізоване порівняльне дослідження III фази за участю дорослих пацієнтів із вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі.

Ефективність дазатинібу ґрунтується на показниках частоти гематологічної та цитогенетичної відповіді.

Стійкість відповіді й розрахункові показники виживаності забезпечують додаткові докази клінічної користі дазатинібу.

Загалом у клінічних дослідженнях оцінювали 2712 пацієнтів; із них 23 % були віком від 65 років, а 5 % — від 75 років.

Хронічна фаза ХМЛ — уперше діагностована

Міжнародне відкрите багатоцентрове рандомізоване порівняльне дослідження III фази було проведено за участю дорослих пацієнтів із вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі. Пацієнтів рандомізували в групи для отримання дазатинібу в дозі 100 мг один раз на добу або іматинібу в дозі 400 мг один раз на добу. Первинною кінцевою точкою була частота підтвердженої повної великої цитогенетичної відповіді (сCCyR) протягом 12 місяців. Вторинні кінцеві точки включали тривалість сCCyR (показник стійкості відповіді), час до досягнення сCCyR, частоту великої молекулярної відповіді (MMR), час до досягнення MMR, виживаність без прогресування (PFS) і загальна виживаність (OS). Інші релевантні результати ефективності включали частоту CCyR та повної молекулярної відповіді (CMR). Дослідження триває.

Загалом у групі лікування було рандомізовано 519 пацієнтів: 259 — у групу дазатинібу й 260 — у групу іматинібу. Вихідні характеристики були добре збалансовані між двома групами лікування щодо віку (медіана віку становила 46 років для групи дазатинібу й 49 років для групи іматинібу, причому 10 та 11 % пацієнтів були віком від 65 років відповідно), статі (жінки 44 та 37 % відповідно) і раси (європеїдна 51 та 55 %; азійська 42 та 37 % відповідно). На вихідному рівні розподіл балів за шкалою Хасфорда був подібним у групах лікування дазатинібом та іматинібом (низький ризик: 33 та

34 %; помірний ризик: 48 та 47 %; високий ризик: 19 та 19 % відповідно).

За даними щонайменше 12 місяців подальшого спостереження, 85 % пацієнтів, рандомізованих у групу дазатинібу, та 81 % пацієнтів, рандомізованих у групу іматинібу, усе ще отримували першу лінію терапії. Припинення лікування протягом 12 місяців через прогресування захворювання відбулося в 3 % пацієнтів, які отримували дазатиніб, і в 5 % пацієнтів, які отримували іматиніб.

За даними щонайменше 60 місяців подальшого спостереження, 60 % пацієнтів, рандомізованих у групу дазатинібу, і 63 % пацієнтів, рандомізованих у групу іматинібу, усе ще отримували першу лінію терапії.

Припинення лікування протягом 60 місяців через прогресування захворювання відбулося об'єктивно в 11 % пацієнтів, які отримували дазатиніб, і в 14 % пацієнтів, які отримували іматиніб.

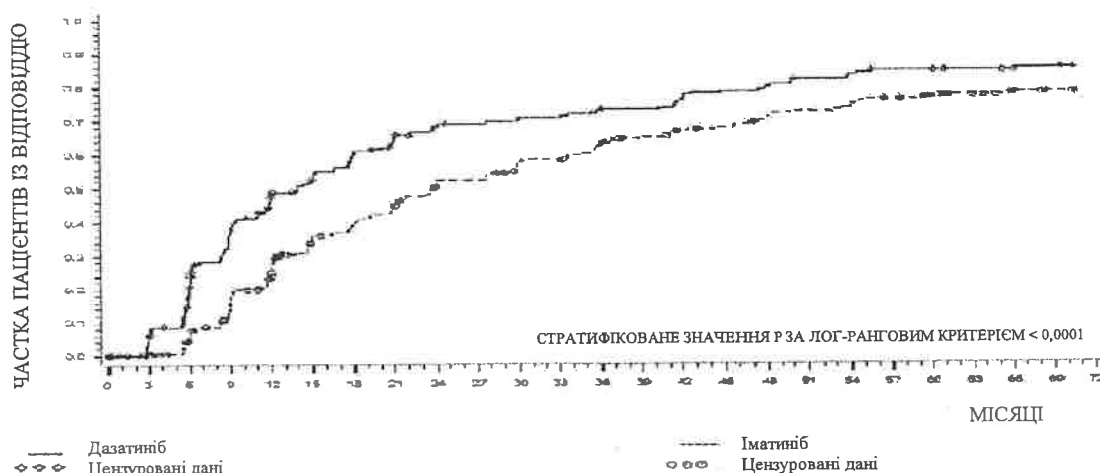
Результати ефективності наведено в таблиці 9. Протягом перших 12 місяців лікування статистично значно більша частка пацієнтів у групі дазатинібу досягла cCCyR, як порівняти з пацієнтами в групі іматинібу. Ефективність дазатинібу послідовно демонструвалася в різних підгрупах, включно з віком, статтю та вихідним балом за шкалою Хасфорда.

Таблиця 9. Результати ефективності клінічного дослідження 3-ї фази за участю пацієнтів із вперше діагнованим ХМЛ у хронічній фазі

	дазатиніб n = 259	іматиніб n = 260	p-значення
Показник клінічної відповіді (95 % ДІ)			
Цитогенетична відповідь протягом останніх 12 місяців			
cCCyR ^a	76,8% (71,2-81,8)	66,2 % (60,1-71,9)	p < 0,007*
CCyR ^b	85,3 % (80,4-89,4)	73,5 % (67,7-78,7)	
протягом 24 місяців			
cCCyR ^a	80,3 %	74,2 %	
CCyR ^b	87,3 %	82,3 %	
протягом 36 місяців			
cCCyR ^a	82,6 %	77,3 %	

Час до досягнення MMR графічно представлено на рисунку 1. Час до досягнення MMR був стабільно коротшим у пацієнтів, які отримували дазатиніб, як порівняти з пацієнтами, які отримували іматиніб.

Рисунок 1. Оцінка часу до досягнення великої молекулярної відповіді (MMR) за методом Каплана — Мейєра

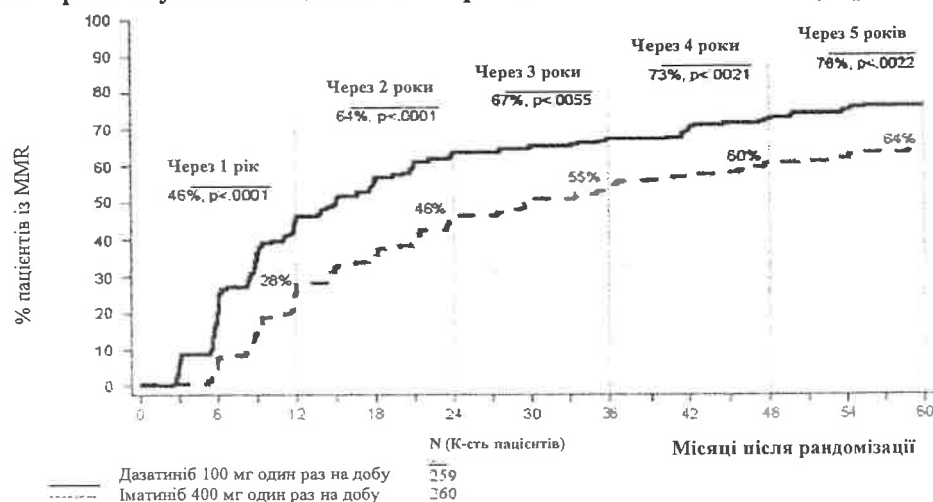


Група	К-СТЬ ВІДПОВІДЕЙ / РАНДОМІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ	СПІВВІДНОШЕННЯ РИЗИКІВ (95 % ДІ)
Дазатиніб	198/259	
Іматиніб	167/260	
Дазатиніб проти іматинібу		1,54 (1,25-1,89)

Частота досягнення сССуR у групах лікування дазатинібом та іматинібом відповідно протягом 3 місяців (54 та 30 %), 6 місяців (70 та 56 %), 9 місяців (75 та 63 %), 24 місяців (80 та 74 %), 36 місяців (83 та 77 %), 48 місяців (83 та 79 %) і 60 місяців (83 та 79 %) узгоджувалася з первинною кінцевою точкою. Частота досягнення MMR у групах лікування дазатинібом та іматинібом відповідно протягом 3 місяців (8 та 0,4 %), 6 місяців (27 та 8 %), 9 місяців (39 та 18 %), 12 місяців (46 та 28 %), 24 місяців (64 та 46 %), 36 місяців (67 та 55 %), 48 місяців (73 та 60 %) та 60 місяців (76 та 64 %) також узгоджувалася з первинною кінцевою точкою.

Частоту досягнення MMR у конкретних часових точках графічно представлено на рисунку 2. Частота виникнення MMR була стабільно вищою в пацієнтів, які отримували дазатиніб, як порівняти з пацієнтами, які отримували іматиніб.

Рисунок 2. Частота досягнення MMR із часом — усі рандомізовані пацієнти в клінічному дослідженні 3-ї фази за участю пацієнтів із вперше діагнованим ХМЛ у хронічній фазі

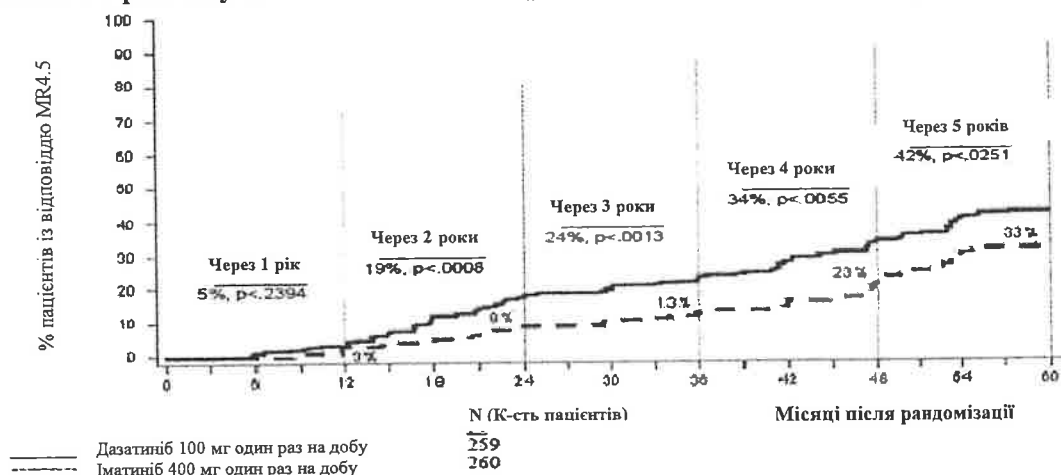


МДБ-Циганков Марк

Частка пацієнтів, які досягли співвідношення BCR-ABL $\leq 0,01$ % (зниження на 4 логарифми) у будь-який час, була вищою в групі дазатинібу, як порівняти з групою іматинібу (54,1 проти 45 %). Частка пацієнтів, які досягли співвідношення BCR-ABL $\leq 0,0032$ % (зниження на 4,5 логарифма) у будь-який час, була вищою в групі дазатинібу, як порівняти з групою іматинібу (44 проти 34 %).

Частоту досягнення відповіді MR4.5 із часом графічно представлено на рисунку 3. Показники частоти MR4.5 із часом були стабільно вищими в пацієнтів, які отримували дазатиніб, як порівняти з пацієнтами, які отримували іматиніб.

Рисунок 3. Частота досягнення MR4.5 із часом — усі рандомізовані пацієнти в клінічному дослідженні 3-ї фази за участю пацієнтів із вперше діагнованим ХМЛ у хронічній фазі



Частота досягнення MMR у будь-який час у кожній групі ризику, визначеній за шкалою Хасфорда, була вищою в групі дазатинібу, як порівняти з групою іматинібу (низький ризик: 90 та 69 %; помірний ризик: 71 та 65 %; високий ризик: 67 та 54 % відповідно).

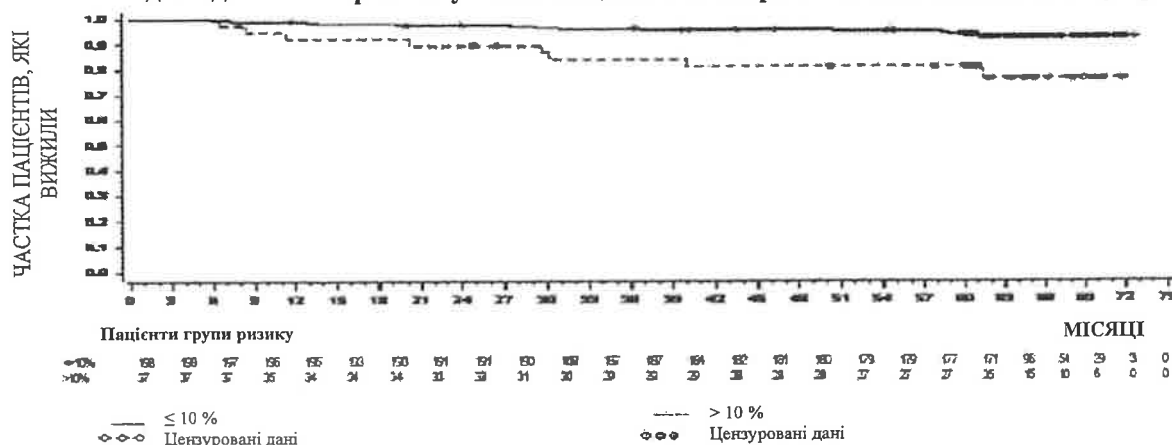
У додатковому аналізі більша кількість пацієнтів, які отримували дазатиніб (84 %), досягла ранньої молекулярної відповіді (яка визначається як рівень BCR-ABL ≤ 10 % через 3 місяці), як порівняти з пацієнтами, які отримували іматиніб (64 %). У пацієнтів, які досягли ранньої молекулярної відповіді, спостерігався нижчий ризик трансформації захворювання, вища частота виживаності без прогресування (PFS) і вища частота загальної виживаності (OS), як показано в таблиці 10.

Таблиця 10. Пацієнти, які отримували дазатиніб, із рівнями BCR-ABL ≤ 10 % та > 10 % через 3 місяці

Дазатиніб N = 235	Пацієнти з BCR-ABL ≤ 10 % через 3 місяці	Пацієнти з BCR-ABL > 10 % через 3 місяці
Кількість пацієнтів (у %)		
Трансформація через 60 місяців, n/N (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Частота PFS через 60 місяців (95 % ДІ)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Частота OS через 60 місяців (95 % ДІ)	92,0 % (89,6, 95,2)	73,8 % (52,0, 86,8)
Частота OS через 60 місяців (95 % ДІ)	93,8 % (89,3, 96,4)	80,6 % (63,5, 90,2)

Частоту OS у конкретних часових точках графічно представлено на рисунку 4. Частота OS була стабільно вищою в пацієнтів, які отримували дазатиніб і досягли рівня BCR-ABL ≤ 10 % через 3 місяці, як порівняти з тими, хто цього рівня не досяг.

Рисунок 4. Графік ландмарк-аналізу для загальної виживаності (OS) під час застосування дазатинібу залежно від рівня BCR-ABL ($\leq 10\%$ або $> 10\%$) через 3 місяці в клінічному дослідженні 3-ї фази за участю пацієнтів із вперше діагнованим ХМЛ у хронічній фазі



ГРУПА	К-СТЬ СМЕРТЕЙ / к-сть пацієнтів у ландмарк-аналізі	КОЕФ. РИЗИКУ (95% ДІ)	СПІВВІДНОШ. РИЗИКІВ (95% ДІ)
≤ 10 %	14/198	.(- .)	0,29 (0,12-0,69)
> 10 %	8/37	.(- .)	

Прогресування захворювання визначали як збільшення кількості лейкоцитів, попри належні терапевтичні заходи, утрату повної гематологічної відповіді (CHR), часткової цитогенетичної відповіді (CyR) або CCyR, прогресування до акселерованої фази або бластного кризу, або летальний наслідок. Розрахункова частота PFS через 60 місяців становила 88,9 % (ДІ: 84-92,4 %) як для групи лікування дазатинібом, так і для групи лікування іматинібом. Через 60 місяців трансформація до акселерованої фази або бластного кризу відбулася в меншій кількості пацієнтів, які отримували дазатиніб ($n = 8$; 3 %), як порівняти з пацієнтами, які отримували іматиніб ($n = 15$; 5,8 %). Розрахункові показники частоти виживаності через 60 місяців для пацієнтів, які отримували дазатиніб та іматиніб, становили 90,9 % (ДІ: 86,6-93,8 %) і 89,6 % (ДІ: 85,2-92,8 %) відповідно. Різниця показників OS (HR 1,01, 95 % ДІ: 0,58-1,73, значення $p = 0,9800$) і PFS (HR 1,00, 95 % ДІ: 0,58-1,72, значення $p = 0,9998$) між групами дазатинібу й іматинібу не виявлено.

У пацієнтів, у яких зафіксовано прогресування захворювання або які припинили терапію дазатинібом чи іматинібом, за наявності зразків крові проводили секвенування BCR-ABL. В обох руках лікування спостерігалася подібна частота виникнення мутацій. Серед пацієнтів, які отримували дазатиніб, було виявлено мутації T315I, F317I/L та V299L. У рукаві лікування іматинібом виявлено інший спектр мутацій. На основі даних *in vitro*, дазатиніб не виявляє активності проти мутації T315I.

Хронічна фаза ХМЛ — резистентність або непереносимість попередньої терапії іматинібом

Було проведено два клінічні дослідження за участю пацієнтів із резистентністю або непереносимістю до іматинібу; первинною кінцевою точкою ефективності в цих дослідженнях була велика цитогенетична відповідь (MCyR).

Дослідження 1

Відкрите рандомізоване непорівняльне багатоцентрове дослідження було проведено за участю пацієнтів, у яких попереднє лікування іматинібом у дозі 400 або 600 мг виявилось неефективним. Пацієнтів рандомізували (2:1) у групи для отримання дазатинібу (по 70 мг двічі на добу) або іматинібу (по 400 мг двічі на добу). Перехід у протилежний рукав лікування дозволявся в разі виявлення ознак прогресування захворювання або непереносимості, з якою не вдавалося впоратися шляхом модифікації дози. Первинною кінцевою точкою була MCyR через 12 тижнів. Доступні результати для 150 пацієнтів: 101 пацієнта було рандомізовано в групу дазатинібу, 49 — у групу іматинібу (усі пацієнти були резистентними до іматинібу). Медіана часу від моменту встановлення діагнозу до рандомізації становила 64 місяці в групі дазатинібу й 52 місяці в групі іматинібу. Усі пацієнти раніше отримували інтенсивне лікування. Попередньої повної гематологічної відповіді (CHR) на іматиніб досягли 93 % пацієнтів із загальної популяції. Попередньої MCyR на іматиніб

досягли 28 і 29 % пацієнтів у рукавах дазатинібу й іматинібу відповідно. Медіана тривалості лікування становила 23 місяці для дазатинібу (причому 44 % пацієнтів отримували лікування протягом більше як 24 місяців на сьогодні) і 3 місяці для іматинібу (причому 10 % пацієнтів отримували лікування протягом більше як 24 місяців на сьогодні).

Повної гематологічної відповіді (CHR) до моменту переходу в іншу групу досягли 93 % пацієнтів у рукаві дазатинібу й 82 % пацієнтів у рукаві іматинібу.

Через 3 місяці МСyR виникала частіше в рукаві дазатинібу (36 %), ніж у рукаві іматинібу (29 %). Зокрема, про досягнення повної цитогенетичної відповіді (CCyR) повідомлялося у 22 % пацієнтів у рукаві дазатинібу, тоді як у рукаві іматинібу CCyR досягли лише 8 % пацієнтів. За умови тривалішого лікування та подальшого спостереження (медіана 24 місяці) до моменту переходу в іншу групу МСyR було досягнуто в 53 % пацієнтів із групи дазатинібу (CCyR у 44 %) та у 33 % пацієнтів із групи іматинібу (CCyR у 18 %). Серед пацієнтів, які до включення в дослідження отримували іматиніб у дозі 400 мг, МСyR було досягнуто в 61 % пацієнтів у рукаві дазатинібу й у 50 % у рукаві іматинібу. За оцінками методом Каплана — Мейєра, частка пацієнтів, які зберігали МСyR протягом 1 року, становила 92 % (95 % ДІ: [85-100 %]) для дазатинібу (CCyR 97 %, 95 % ДІ: [92-100 %]) та 74 % (95 % ДІ: [49-100 %]) для іматинібу (CCyR 100 %). Частка пацієнтів, які зберігали МСyR протягом 18 місяців, становила 90 % (95 % ДІ: [82-98 %]) для дазатинібу (CCyR 94 %, 95 % ДІ: [87-100 %]) та 74 % (95 % ДІ: [49-100 %]) для іматинібу (CCyR 100 %).

За оцінками методом Каплана — Мейєра, частка пацієнтів із виживаністю без прогресування (PFS) протягом 1 року становила 91 % (95 % ДІ: [85-97 %]) для дазатинібу й 73 % (95 % ДІ: [54-91 %]) для іматинібу. Частка пацієнтів із PFS через 2 роки становила 86 % (95 % ДІ: [78-93 %]) для дазатинібу та 65 % (95 % ДІ: [43-87 %]) для іматинібу.

Загалом у 43 % пацієнтів у рукаві дазатинібу та у 82 % у рукаві іматинібу зафіксовано неефективність лікування, яку визначали як прогресування захворювання або перехід в іншу групу (відсутність відповіді, непереносимість досліджуваного лікарського засобу тощо).

Частота великої молекулярної відповіді (визначеної як кількість копій BCR-ABL / контрольного гена $\leq 0,1$ % за даними RQ-PCR у зразках периферичної крові) до моменту переходу становила 29 % для дазатинібу й 12 % для іматинібу.

Дослідження 2

Відкрите багатоцентрове дослідження з одним рукавом було проведено за участю пацієнтів із резистентністю або непереносимістю до іматинібу (тобто пацієнтів, у яких під час лікування іматинібом розвинулася значна токсичність, що виключала можливість подальшого лікування). Загалом 387 пацієнтів отримували дазатиніб по 70 мг двічі на добу (288 резистентних пацієнтів і 99 пацієнтів із непереносимістю). Медіана часу від моменту встановлення діагнозу до початку лікування становила 61 місяць. Більшість пацієнтів (53 %) раніше отримували лікування іматинібом протягом більше як 3 років. Більшість резистентних пацієнтів (72 %) отримували іматиніб у дозі > 600 мг. Окрім іматинібу, 35 % пацієнтів раніше отримували цитотоксичну хіміотерапію, 65 % — інтерферон, а 10 % раніше перенесли трансплантацію стовбурових клітин. На вихідному рівні 38 % пацієнтів мали відомі мутації, які зумовлюють резистентність до іматинібу. Медіана тривалості лікування дазатинібом становила 24 місяці, причому 51 % пацієнтів отримували лікування протягом більше як 24 місяців на сьогодні. Результати ефективності наведено в таблиці 11. Відповіді МСyR було досягнуто в 55 % пацієнтів із резистентністю до іматинібу й у 82 % пацієнтів із непереносимістю іматинібу. За даними щонайменше 24 місяців подальшого спостереження, у 21 із 240 пацієнтів, які досягли МСyR, зафіксовано прогресування захворювання, а медіану тривалості МСyR досягнуто не було.

За оцінками методом Каплана — Мейєра, 95 % (95 % ДІ: [92-100 %]) пацієнтів зберігали МСyR протягом 1 року та 88 % (95 % ДІ: [83-93 %]) зберігали МСyR протягом 2 років. Частка пацієнтів, які зберігали CCyR протягом 1 року, становила 97 % (95 % ДІ: [94-99 %]), а протягом 2 років — 90 % (95 % ДІ: [86-95 %]). Сорок два відсотки пацієнтів із резистентністю до іматинібу, які раніше не мали МСyR на іматинібі ($n = 188$), досягли МСyR під час застосування дазатинібу.

МДБ-Циґанів М.В.

У 38 % пацієнтів, включених у це дослідження, було виявлено 45 різних мутацій BCR-ABL. Повну гематологічну відповідь або МСyR було досягнуто в пацієнтів із різноманітними мутаціями BCR-ABL, пов'язаними з резистентністю до іматинібу, за винятком T315I. Показники частоти МСyR через 2 роки були подібними незалежно від того, чи мали пацієнти будь-яку вихідну мутацію BCR-ABL, мутацію Р-петлі чи не мали мутацій взагалі (63, 61 і 62 % відповідно).

Серед пацієнтів із резистентністю до іматинібу розрахункова частота PFS становила 88 % (95 % ДІ: [84-92 %]) через 1 рік і 75 % (95 % ДІ: [69-81 %]) через 2 роки. Серед пацієнтів із непереносимістю іматинібу розрахункова частота PFS становила 98 % (95 % ДІ: [95-100 %]) через 1 рік і 94 % (95 % ДІ: [88-99 %]) через 2 роки.

Частота великої молекулярної відповіді через 24 місяці становила 45 % (35 % для пацієнтів із резистентністю до іматинібу й 74 % для пацієнтів із непереносимістю іматинібу).

Акселерована фаза ХМЛ

Відкрите багатоцентрове дослідження з одним рукавом було проведено за участю пацієнтів із непереносимістю або резистентністю до іматинібу. Загалом 174 пацієнти отримували дазатиніб по 70 мг двічі на добу (161 резистентний пацієнт і 13 пацієнтів із непереносимістю іматинібу). Медіана часу від моменту встановлення діагнозу до початку лікування становила 82 місяці. Медіана тривалості лікування дазатинібом становила 14 місяців, причому 31 % пацієнтів отримували лікування протягом більше як 24 місяців на сьогодні. Частота великої молекулярної відповіді (оцінена в 41 пацієнта із ССyR) становила 46 % через 24 місяці. Подальші результати ефективності наведено в таблиці 11.

Фаза мієлоїдного бластного кризу ХМЛ

Відкрите багатоцентрове дослідження з одним рукавом було проведено за участю пацієнтів із непереносимістю або резистентністю до іматинібу. Загалом 109 пацієнтів отримували дазатиніб по 70 мг двічі на добу (99 резистентних пацієнтів і 10 пацієнтів із непереносимістю іматинібу). Медіана часу від моменту встановлення діагнозу до початку лікування становила 48 місяців. Медіана тривалості лікування дазатинібом становила 3,5 місяця, причому 12 % пацієнтів отримували лікування протягом більше як 24 місяців на сьогодні. Частота великої молекулярної відповіді (оцінена в 19 пацієнтів із ССyR) становила 68 % через 24 місяці. Подальші результати ефективності наведено в таблиці 11.

Фаза лімфоїдного бластного кризу ХМЛ та Ph+ ГЛЛ

Відкрите багатоцентрове дослідження з одним рукавом було проведено за участю пацієнтів із фазою лімфоїдного бластного кризу ХМЛ або Ph+ ГЛЛ, які були резистентними або непереносимими до попередньої терапії іматинібом. Загалом 48 пацієнтів із лімфоїдним бластним кризом ХМЛ отримували дазатиніб по 70 мг двічі на добу (42 резистентні пацієнти та 6 пацієнтів із непереносимістю іматинібу). Медіана часу від моменту встановлення діагнозу до початку лікування становила 28 місяців. Медіана тривалості лікування дазатинібом становила 3 місяці, причому 2 % отримували лікування протягом більше як 24 місяців на сьогодні. Частота великої молекулярної відповіді (усі 22 проліковані пацієнти із ССyR) становила 50 % через 24 місяці. Крім того, 46 пацієнтів із Ph+ ГЛЛ отримували дазатиніб по 70 мг двічі на добу (44 резистентні пацієнти й 2 пацієнти з непереносимістю іматинібу). Медіана часу від моменту встановлення діагнозу до початку лікування становила 18 місяців. Медіана тривалості лікування дазатинібом становила 3 місяці, причому 7 % пацієнтів отримували лікування протягом більше як 24 місяців на сьогодні. Частота великої молекулярної відповіді (усі 25 пролікованих пацієнтів із ССyR) становила 52 % через 24 місяці. Подальші результати ефективності наведено в таблиці 11. Варто зазначити, що велику гематологічну відповідь (MaHR) було досягнуто швидко (у більшості випадків протягом 35 днів від першого приймання дазатинібу в пацієнтів із лімфоїдним бластним кризом ХМЛ та протягом 55 днів у пацієнтів із Ph+ ГЛЛ).

Таблиця 11. Ефективність у відкритих клінічних дослідженнях дазатинібу II фази з одним рукавом^a

Хронічна фаза (n = 387)	Акселерована фаза (n = 174)	Мієлоїдний й бластний	Лімфоїдний бластний криз (n = 48)	Ph+ ГЛЛ (n = 46)
-------------------------------	--------------------------------	-----------------------------	---	---------------------



Частота гематологічної відповіді ^б (%)					
MaHR (95% ДІ)	н/з	64 % (57-72)	33 % (24-43)	35 % (22-51)	41 % (27-57)
CHR (95 % ДІ)	91 % (88-94)	50 % (42-58)	26 % (18-34)	29 % (17-44)	35 % (21-50)
NEL (95 % ДІ)	н/з	14 % (10-21)	7 % (3-14)	6 % (1-17)	7 % (1-18)
Тривалість MaHR (%; оцінки за методом Каплана — Мейєра)					
1 рік	н/з	79 % (71-87)	71 % (55-87)	29 % (3-56)	32 % (8-56)
2 роки	н/з	60 % (50-70)	41 % (21-61)	10 % (0-28)	24 % (2-47)
Цитогенетична відповідь ^в (%)					
MCyR (95 % ДІ)	62 % (57-67)	40 % (33-48)	34 % (25-43)	52 % (37-67)	57 % (41-71)
CCyR (95 % ДІ)	54 % (48-59)	33 % (26-41)	27 % (19-35)	46 % (31-61)	54 % (39-69)
Вживаність (%; оцінки за методом Каплана — Мейєра)					
Без прогресування	91 % (88-94)	64 % (57-72)	35 % (25-45)	14 % (3-25)	21 % (9-34)
1 рік	80 % (75-84)	46 % (38-54)	20 % (11-29)	5 % (0-13)	12 % (2-23)
Загальна					
1 рік	97 % (95-99)	83 % (77-89)	48 % (38-59)	30 % (14-47)	35 % (20-51)
2 роки	94 % (91-97)	72 % (64-79)	38 % (27-50)	26 % (10-42)	31 % (16-47)

Дані, описані в цій таблиці, отримані в дослідженнях із використанням початкової дози 70 мг двічі на добу. Рекомендовану початкову дозу див. у розділі 4.2.

^а Жирним шрифтом виділено результати для первинних кінцевих точок.

^б Критерії гематологічної відповіді (усі відповіді підтверджено через 4 тижні): велика гематологічна відповідь (MaHR) = повна гематологічна відповідь (CHR) + відсутність ознак лейкозу (NEL).

CHR (хронічна фаза ХМЛ): лейкоцити менше за інституційну ВМН або дорівнюють їй, тромбоцити < 450 000/мм³, відсутність бластів або промієлоцитів у периферичній крові, < 5 % мієлоцитів плюс метамієлоцитів у периферичній крові, базофіли в периферичній крові < 20 % і відсутність екстрамедулярного ураження.

CHR (прогресувальна фаза ХМЛ / Ph+ ГЛЛ): лейкоцити менше за інституційну ВМН або дорівнюють їй, АНЧ ≥ 1000/мм³, тромбоцити ≥ 100 000/мм³, відсутність бластів або промієлоцитів у периферичній крові, бласти кісткового мозку ≤ 5 %, < 5 % мієлоцитів плюс метамієлоцитів у периферичній крові, базофіли в периферичній крові < 20 % і відсутність екстрамедулярного ураження.

NEL: ті самі критерії, що й для CHR, але АНЧ ≥ 500/мм³ та < 1000/мм³, або тромбоцити ≥ 20 000/мм³ та ≤ 100 000/мм³.

^в Критерії цитогенетичної відповіді: повна (0 % Ph+ метафаз) або часткова (> 0-35 %). MCyR (0-35 %) об'єднує як повну, так і часткову відповіді.

н/з = не застосовно; ДІ = довірчий інтервал; ВМН = верхня межа норми.

Результати лікування пацієнтів, які перенесли трансплантацію кісткового мозку після терапії дазатинібом, оцінено не повністю.

Клінічні дослідження III фази за участю пацієнтів із ХМЛ у хронічній, акселерованій фазі або фазі мієлоїдного бластного кризу, а також із Ph+ ГЛЛ, які були резистентними або непереносимими до іматинібу

Було проведено два рандомізовані відкриті дослідження для оцінки ефективності дазатинібу під час застосування один раз на добу, як порівняти з дазатинібом двічі на добу. Описані нижче результати ґрунтуються на даних щонайменше 2 та 7 років подальшого спостереження після початку терапії дазатинібом.

Дослідження 1

У дослідженні хронічної фази ХМЛ первинною кінцевою точкою була MCyR у пацієнтів із резистентністю до іматинібу. Головною вторинною кінцевою точкою була MCyR залежно від рівня загальної добової дози в пацієнтів із резистентністю до іматинібу. Інші вторинні кінцеві точки включали тривалість MCyR, PFS і загальну вживаність. Загалом 670 пацієнтів, з яких 497 були

МФ-Циґанська Марія

резистентними до іматинібу, рандомізували в групи для отримання дазатинібу в дозі 100 мг один раз на добу, 140 мг один раз на добу, 50 мг двічі на добу або 70 мг двічі на добу. Медіана тривалості лікування для всіх пацієнтів, які все ще отримували терапію на момент щонайменше 5 років подальшого спостереження ($n = 205$), становила 59 місяців (діапазон 28-66 місяців). Медіана тривалості лікування для всіх пацієнтів за даними 7 років подальшого спостереження становила 29,8 місяця (діапазон < 1-92,9 місяця).

Ефективності було досягнуто в усіх групах лікування дазатинібом, причому схема застосування один раз на добу продемонструвала порівнянну ефективність (не меншу ефективність) зі схемою двічі на добу за первинною кінцевою точкою ефективності (різниця показників МС_{YR} становила 1,9 %; 95 % довірчий інтервал [-6,8-10,6 %]); проте режим дозування 100 мг один раз на добу продемонстрував кращу безпеку та переносимість. Результати ефективності наведено в таблицях 12 і 13.

Таблиця 12. Ефективність дазатинібу в клінічному дослідженні III фази з оптимізації дози:	
хронічна фаза ХМЛ, резистентна або непереносима до іматинібу (2-річні результати)^a	
Усі пацієнти	<u>$n = 167$</u>
Пацієнти з резистентністю до іматинібу	<u>$n = 124$</u>
Частота гематологічної відповіді^b (%) (95 % ДІ)	
CHR	92 % (86-95)
Цитогенетична відповідь^a (%) (95 % ДІ)	

MCyR	
Усі пацієнти	63 % (56-71)
Пацієнти з резистентністю до іматинібу	59 % (50-68)
CCyR	
Усі пацієнти	50 % (42-58)
Пацієнти з резистентністю до іматинібу	44 % (35-53)
Велика молекулярна відповідь у пацієнтів, які досягли CCyR^г (%) (95 % ДІ)	
Усі пацієнти	69 % (58-79)
Пацієнти з резистентністю до іматинібу	72 % (58-83)

^а Результати наведено для рекомендованої початкової дози 100 мг один раз на добу.

^б Критерії гематологічної відповіді (усі відповіді підтверджено через 4 тижні): повна гематологічна відповідь (CHR) (хронічна фаза ХМЛ): лейкоцити менше за інституційну ВМН або дорівнюють їй, тромбоцити < 450 000/мм³, відсутність бластів або промієлоцитів у периферичній крові, < 5 % мієлоцитів плюс метамієлоцитів у периферичній крові, базофіли в периферичній крові < 20 % і відсутність екстрамедулярного ураження.

^в Критерії цитогенетичної відповіді: повна (0 % Ph+ метафаз) або часткова (> 0-35 %). MCyR (0-35 %) об'єднує як повну, так і часткову відповіді.

^г Критерії великої молекулярної відповіді: визначається як кількість копій BCR-ABL / контрольного гена ≤ 0,1 % за даними RQ-PCR у зразках периферичної крові.

Таблиця 13. Довгострокова ефективність дазатинібу в клінічному дослідженні 3-ї фази з оптимізації дози: пацієнти із хронічною фазою ХМЛ, резистентною або непереносимою до іматинібу^а

	Мінімальний період подальшого спостереження			
	1 рік	2 роки	5 років	7 років
Велика молекулярна відповідь				
Усі пацієнти	N/3	37 % (57/154)	44 % (71/160)	46 % (73/160)
Пацієнти з резистентністю до іматинібу	N/3	35 % (41/117)	42 % (50/120)	43 % (51/120)
Пацієнти з непереносимістю	N/3	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)
Вживання без прогресування^б				
Усі пацієнти	90 % (86, 95)	80 % (73, 87)	51 % (41, 60)	42 % (33, 51)
Пацієнти з резистентністю	88 % (82, 94)	77 % (68, 85)	49 % (39, 59)	39 % (29, 49)
Пацієнти з непереносимістю	97 % (92, 100)	87 % (76, 99)	56 % (37, 76)	51 % (32, 67)
Загальна виживаність				
Усі пацієнти	96 % (93, 99)	91 % (86, 96)	78 % (72, 85)	65 % (56, 72)
Пацієнти з резистентністю	94 % (90, 98)	89 % (84, 95)	77 % (69, 85)	63 % (53, 71)
Пацієнти з непереносимістю іматинібу	100 % (100, 100)	95 % (88, 100)	82 % (70, 94)	70 % (52, 82)

^а Результати наведено для рекомендованої початкової дози 100 мг один раз на добу.

^б Прогресування визначали як збільшення кількості лейкоцитів, утрату CHR або MCyR, збільшення кількості Ph+ метафаз на ≥ 30 %, підтверджену акселеровану фазу / фазу бластного кризу або летальний наслідок. Аналіз PFS проводили за принципом аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, і за пацієнтами спостерігали до настання подій, включно з подальшою терапією.

За оцінками методом Каплана — Мейєра, частка пацієнтів, які отримували дазатиніб у дозі 100 мг один раз на добу й зберігали MCyR протягом 18 місяців, становила 93 % (95 % ДІ: [88-98 %]).

Ефективність також оцінювали в пацієнтів із непереносимістю іматинібу. У цій популяції пацієнтів, які отримували дозу 100 мг один раз на добу, відповіді MCyR було досягнуто в 77 %, а CCyR — у 67 %.

Дослідження 2

У дослідженні прогресувальної фази ХМЛ та Ph+ ГЛЛ первинною кінцевою точкою була MaHR. Загалом у групи для отримання дазатинібу в дозі 140 мг один раз на добу або 70 мг двічі на добу рандомізували 611 пацієнтів.

Медіана тривалості лікування становила приблизно 6 місяців (діапазон 0,03-31 місяць).

Схема застосування один раз на добу продемонструвала порівнянну ефективність (не меншу ефективність) зі схемою двічі на добу за первинною кінцевою точкою ефективності (різниця показників MaHR становила 0,8 %; 95 % довірчий інтервал [-7,1-8,7 %]); проте режим дозування 140 мг один раз на добу продемонстрував кращу безпеку й переносимість.

Показники частоти відповіді наведено в таблиці 14.

Таблиця 14. Ефективність дазатинібу в клінічному дослідженні III фази з оптимізації дози: прогресувальна фаза ХМЛ та Ph+ ГЛЛ (2-річні результати)^a

	Акселерована фаза (n = 158)	Мієлоїдний бластний криз	Лімфоїдний бластний криз	Ph+ ГЛЛ (n = 40)
MaHR^b				
(95 % ДІ)	66 % (59-74)	28 % (18-40)	42 % (26-61)	38 % (23-54)
CHR^b	47 % (40-56)	17 % (10-28)	21 % (9-39)	33 % (19-49)
(95 % ДІ)				
NEL^b	19 % (13-26)	11 % (5-20)	21 % (9-39)	5 % (1-17)
(95 % ДІ)				
MCyR^a	39 % (31-47)	28 % (18-40)	52 % (34-69)	70 % (54-83)
(95 % ДІ)				
CCyR	32 % (25-40)	17 % (10-28)	39 % (23-58)	50 % (34-66)
(95 % ДІ)				

^a Результати наведено для рекомендованої початкової дози 140 мг один раз на добу (див. розділ 4.2).

^b Критерії гематологічної відповіді (усі відповіді підтверджено через 4 тижні): велика гематологічна відповідь (MaHR) = повна гематологічна відповідь (CHR) + відсутність ознак лейкозу (NEL).

CHR: менше за інституційну ВМН або дорівнюють їй, АНЧ $\geq 1000 \text{ мм}^3$, тромбоцити $\geq 100\,000 \text{ мм}^3$, відсутність бластів або промієлоцитів у периферичній крові, бласти кісткового мозку $\leq 5\%$, $< 5\%$ мієлоцитів плюс метамієлоцитів у периферичній крові, базофіли в периферичній крові $< 20\%$ і відсутність екстрамедулярного ураження.

NEL: ті самі критерії, що й для CHR, але АНЧ $\geq 500/\text{мм}^3$ та $< 1000/\text{мм}^3$, або тромбоцити $\geq 20\,000/\text{мм}^3$ та $\leq 100\,000/\text{мм}^3$.

^a MCyR об'єднує як повну (0 % Ph+ метафаз), так і часткову ($> 0\text{-}35\%$) відповіді.

ДІ = довірчий інтервал; ВМН = верхня межа норми.

У пацієнтів із акселерованою фазою ХМЛ, які отримували лікування за режимом дозування 140 мг один раз на добу, медіану тривалості MaHR та медіану загальної виживаності досягнуто не було, а медіана PFS становила 25 місяців.

У пацієнтів із фазою мієлоїдного бластного кризу ХМЛ, які отримували лікування за режимом дозування 140 мг один раз на добу, медіана тривалості MaHR становила 8 місяців, медіана PFS — 4 місяці, а медіана загальної виживаності — 8 місяців. У пацієнтів із фазою лімфоїдного бластного кризу ХМЛ, які отримували лікування за режимом дозування 140 мг один раз на добу, медіана тривалості MaHR становила 5 місяців, медіана PFS — 5 місяців, а медіана загальної виживаності — 11 місяців.

У пацієнтів із Ph+ ГЛЛ, які отримували лікування за режимом дозування 140 мг один раз на добу, медіана тривалості MaHR становила 5 місяців, медіана PFS — 4 місяці, а медіана загальної виживаності — 7 місяців.

Діти

Діти із ХМЛ

Серед 130 пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ (ХМЛ-ХФ), які отримували лікування у двох педіатричних дослідженнях — відкритому нерандомізованому дослідженні I фази з підбору дози й відкритому нерандомізованому дослідженні II фази, у 84 пацієнтів (виключно з дослідження II фази) було вперше діагностовано ХМЛ-ХФ, а 46 пацієнтів (17 із дослідження I фази та 29 із дослідження II фази) мали резистентність або непереносимість до попереднього лікування імаїнібом. Дев'яносто сім зі 130 дітей із ХМЛ-ХФ отримували дазатиніб у формі таблеток у дозі $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ один раз на добу (максимальна доза становила 100 мг один раз на добу для пацієнтів із великою площею поверхні тіла). Пацієнти отримували лікування до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Ключовими кінцевими точками ефективності були: повна цитогенетична відповідь (CCyR), велика цитогенетична відповідь (MCyR) і велика молекулярна відповідь (MMR). Результати наведені в Таблиці 15.

Таблиця 15. Ефективність дазатинібу в дітей із ХМЛ-ХФ: кумулятивна відповідь із часом залежно від мінімального періоду подальшого спостереження

	3 місяці	6 місяців	12 місяців	24 місяці
CCyR (95 % ДІ)				
Уперше діагностовані (N = 51) ^a	43,1 % (29,3, 57,8)	66,7 % (52,1, 79,2)	96,1 % (86,5, 99,5)	96,1 % (86,5, 99,5)
Попереднє застосування іматинібу (N = 46) ^b	45,7 % (30,9, 61,0)	71,7 % (56,5, 84,0)	78,3 % (63,6, 89,1)	82,6 % (68,6, 92,2)
MCyR (95 % ДІ)				
Уперше діагностовані (N = 51) ^a	60,8 % (46,1, 74,2)	90,2 % (78,6, 96,7)	98,0 % (89,6, 100)	98,0 % (89,6, 100)
Попереднє застосування іматинібу (N = 46) ^b	60,9 % (45,4, 74,9)	82,6 % (68,6, 92,2)	89,1 % (76,4, 96,4)	89,1 % (76,4, 96,4)
MMR (95 % ДІ)				
Уперше діагностовані (N = 51) ^a	7,8 % (2,2, 18,9)	31,4 % (19,1, 45,9)	56,9 % (42,2, 70,7)	74,5 % (60,4, 85,7)
Попереднє застосування іматинібу (N = 46) ^b	15,2 % (6,3, 28,9)	26,1 % (14,3, 41,1)	39,1 % (25,1, 54,6)	52,2 % (36,9, 67,1)

^a Пацієнти з педіатричного дослідження II фази із вперше діагностованим ХМЛ-ХФ, які отримували лікарську форму таблеток для перорального застосування

^b Пацієнти з педіатричних досліджень I та II фази із ХМЛ-ХФ, резистентним або непереносимим до іматинібу, які отримували лікарську форму таблеток для перорального застосування

У педіатричному дослідженні I фази після щонайменше 7 років подальшого спостереження серед 17 пацієнтів із ХМЛ-ХФ, резистентним або непереносимим до іматинібу, медіана тривалості PFS становила 53,6 місяця, а частота загальної виживаності (OS) — 82,4 %.

У педіатричному дослідженні II фази в пацієнтів, які отримували лікарську форму таблеток, розрахункова частота PFS через 24 місяці серед 51 пацієнта із вперше діагностованим ХМЛ-ХФ становила 94,0 % (82,6, 98,0), а серед 29 пацієнтів із ХМЛ-ХФ, резистентним/непереносимим до іматинібу, — 81,7 % (61,4, 92,0). Після 24 місяців подальшого спостереження загальна виживаність (OS) у вперше діагностованих пацієнтів становила 100 %, а у пацієнтів із резистентністю або непереносимістю — 96,6 %.

У педіатричному дослідженні II фази в 1 вперше діагностованого пацієнта та у 2 пацієнтів із резистентністю або непереносимістю зафіксовано прогресування захворювання до фази бластного кризу ХМЛ.

Було 33 дитини із вперше діагностованим ХМЛ-ХФ, які отримували дазатиніб у формі порошку для оральної суспензії в дозі 72 мг/м². Ця доза забезпечує на 30 % меншу експозицію, як порівняти з рекомендованою дозою. У цих пацієнтів через 12 місяців показники CCyR та MMR становили:

МВГ - Чумаков М.В. (с)

CCyR — 87,9 % [95 % ДІ: (71,8-96,6)] та MMR — 45,5 % [95 % ДІ: (28,1-63,6)].

Серед дітей із ХМЛ-ХФ, які отримували дазатиніб і раніше приймали іматиніб, наприкінці лікування було виявлено такі мутації: T315A, E255K та F317L. Проте мутації E255K та F317L також виявлялися до початку лікування. У пацієнтів із вперше діагностованим ХМЛ-ХФ наприкінці лікування мутацій виявлено не було.

Діти з ГЛЛ

Ефективність дазатинібу в комбінації із хіміотерапією оцінювали в базовому дослідженні за участю дітей віком від одного року з уперше діагностованим Ph+ ГЛЛ.

У цьому багатоцентровому дослідженні II фази з історичним контролем, де дазатиніб додавали до стандартної хіміотерапії, 106 дітей із вперше діагностованим Ph+ ГЛЛ (із яких у 104 пацієнтів діагноз Ph+ ГЛЛ було підтверджено) отримували дазатиніб у добовій дозі 60 мг/м² за схемою безперервного дозування протягом 24 місяців у комбінації із хіміотерапією. Вісімдесят два пацієнти отримували виключно дазатиніб у формі таблеток, а 24 пацієнти щонайменше один раз отримували дазатиніб у формі порошку для оральної суспензії, з яких 8 пацієнтів отримували виключно порошок для оральної суспензії. Схема базової хіміотерапії була такою ж, як і в дослідженні AIEOP-BFM ALL 2000 (стандартний багатокомпонентний протокол хіміотерапії). Первинною кінцевою точкою ефективності була 3-річна виживаність без подій (EFS), яка становила 65,5 % (55,5-73,7).

Частота негативного статусу мінімальної залишкової хвороби (МЗХ), оцінена за допомогою перебудови генів Ig/TCR, наприкінці консолідації становила 71,7 % серед усіх пролікованих пацієнтів. Коли цей показник розраховували на основі даних 85 пацієнтів із доступними для оцінювання результатами Ig/TCR, його значення становило 89,4 %. Частота негативного статусу МЗХ наприкінці індукції та консолідації, виміряна за допомогою проточної цитометрії, становила 66,0 та 84,0 % відповідно.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетику дазатинібу оцінювали у 229 здорових дорослих добровольців та у 84 пацієнтів.

Усмоктування

Дазатиніб швидко всмоктується в пацієнтів після перорального застосування, причому пікові концентрації досягаються через 0,5-3 години. Після перорального застосування збільшення середнього системного впливу (AUC_t) є приблизно пропорційним підвищенню дози в діапазоні доз від 25 до 120 мг двічі на добу. Загальний середній кінцевий період напіввиведення дазатинібу в пацієнтів становить приблизно 5-6 годин.

Дані, отримані в здорових добровольців, які приймали одноразову дозу дазатинібу 100 мг через 30 хвилин після приймання їжі з високим вмістом жирів, указували на підвищення середньої AUC дазатинібу на 14 %. Приймання їжі з низьким вмістом жирів за 30 хвилин до застосування дазатинібу призводило до підвищення середньої AUC дазатинібу на 21 %. Спостережувані ефекти їжі не є клінічно значущими змінами експозиції. Варіабельність експозиції дазатинібу є вищою за умов приймання натще (коефіцієнт варіації [CV] 47 %), як порівняти з умовами приймання після їжі з низьким вмістом жирів (CV 39 %) та їжі з високим вмістом жирів (CV 32 %).

На основі фармакокінетичного аналізу популяції пацієнтів було встановлено, що варіабельність експозиції дазатинібу зумовлена переважно міжкурсовою варіабельністю біодоступності (CV 44 %) і меншою мірою — міжіндивідуальною варіабельністю біодоступності й міжіндивідуальною варіабельністю кліренсу (CV 30 та 32 % відповідно). Очікується, що випадкова міжкурсова варіабельність експозиції не вплине на кумулятивну експозицію, а також на ефективність або безпеку.

Розподіл

У пацієнтів дазатиніб має великий уявний об'єм розподілу (2505 л), коефіцієнт варіації (CV 93 %), що свідчить про інтенсивний розподіл лікарського засобу в екстраваскулярному просторі. За клінічно значущих концентрацій дазатинібу зв'язування з білками плазми крові становило приблизно 96 % на

основі експериментів *in vitro*.

Біотрансформація

Дазатиніб інтенсивно метаболізується в організмі людини за участю кількох ферментів, які залучені до утворення метаболітів. У здорових добровольців, які приймали 100 мг дазатинібу, міченого радіоактивним ізотопом [^{14}C], незмінений дазатиніб становив 29 % циркулювальної радіоактивності в плазмі крові. Концентрація в плазмі крові й виміряна активність *in vitro* вказують на те, що метаболіти дазатинібу навряд чи відіграють важливу роль у спостережуваній фармакології препарату. CYP3A4 — основний фермент, відповідальний за метаболізм дазатинібу.

Виведення

Середній кінцевий період напіввиведення дазатинібу становить від 3 до 5 годин. Середній уявний пероральний кліренс становить 363,8 л/год (CV 81,3 %).

Виведення відбувається переважно з калом, здебільшого у вигляді метаболітів. Після приймання одноразової пероральної дози дазатинібу, міченого радіоактивним ізотопом [^{14}C], приблизно 89 % дози виводилося протягом 10 днів, причому 4 й 85 % радіоактивності було виявлено в сечі та калі відповідно. На незмінений дазатиніб припадало 0,1 та 19 % дози в сечі й калі відповідно, а решта дози виводилася у вигляді метаболітів.

Печінкова й ниркова недостатність

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику дазатинібу після приймання одноразової дози оцінювали у 8 суб'єктів із помірною печінковою недостатністю, які отримували дозу 50 мг, і в 5 суб'єктів із тяжкою печінковою недостатністю, які отримували дозу 20 мг, як порівняти з підібраними здоровими добровольцями, які отримували дозу дазатинібу 70 мг. Середні значення C_{max} та AUC дазатинібу, скориговані з урахуванням дози 70 мг, знизилися на 47 та 8 % відповідно в суб'єктів із помірною печінковою недостатністю, як порівняти із суб'єктами з нормальною функцією печінки. У суб'єктів із тяжкою печінковою недостатністю середні значення C_{max} та AUC, скориговані з урахуванням дози 70 мг, знизилися на 43 й 28 % відповідно, як порівняти із суб'єктами з нормальною функцією печінки (див. розділи 4.2 та 4.4).

Нирки виділяють дазатиніб і його метаболіти в мінімальній кількості.

Діти

Фармакокінетику дазатинібу оцінювали в 104 дітей із лейкозом або солідними пухлинами (72 отримували лікарську форму таблеток і 32 отримували порошок для оральної суспензії).

У педіатричному фармакокінетичному дослідженні нормалізована за дозою експозиція дазатинібу (C_{avg} , C_{min} та C_{max}) виявилася подібною у 21 пацієнта із ХФ-ХМЛ та 16 пацієнтів із Rh+ ГЛЛ.

Фармакокінетику дазатинібу в лікарській формі таблеток оцінювали в 72 дітей із рецидивувальним або рефрактерним лейкозом або солідними пухлинами за пероральних доз у діапазоні від 60 до 120 мг/м² один раз на добу та від 50 до 110 мг/м² двічі на добу. Дані було об'єднано з двох досліджень, і вони показали, що дазатиніб швидко всмоктується. Середні значення T_{max} спостерігалось між 0,5 та 6 годинами, а середній період напіввиведення коливався від 2 до 5 годин для всіх рівнів доз і вікових груп. Фармакокінетика дазатинібу демонструвала пропорційність дозі із залежним від дози збільшенням експозиції, що спостерігалось в дітей. Не було виявлено істотної різниці у фармакокінетиці дазатинібу між дітьми й підлітками. Геометричні середні нормалізованих за дозою значень C_{max} , AUC (0-T) і AUC (INF) дазатинібу виявилися подібними в дітей і підлітків на різних рівнях дозування. Симуляція на основі популяційної фармакокінетичної моделі (PPK) показала, що рекомендація щодо дозування залежно від маси тіла, описана для таблеток у розділі 4.2, як очікується, забезпечить експозицію, аналогічну дозі таблеток 60 мг/м². Ці дані слід урахувати, якщо пацієнти переходять із приймання таблеток на порошок для оральної суспензії або навпаки.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Неклінічний профіль безпеки дазатинібу оцінювали в комплексі досліджень *in vitro* та *in vivo* на мишах, щурах, мавпах і кроликах.

MSB-1 (Mashko et al.)

Основні прояви токсичності виникали в шлунково-кишковій, кровотворній і лімфоїдній системах. Токсичність для шлунково-кишкового тракту була дозозалімітувальною в щурів і мавп, оскільки кишечник був постійним органом-мішенню. У щурів мінімальне або помірне зниження еритроцитарних показників супроводжувалося змінами в кістковому мозку; подібні зміни виникали в мавп із меншою частотою. Лімфоїдна токсичність у щурів полягала в лімфоїдному виснаженні лімфатичних вузлів, селезінки й тимусу, а також у зменшенні маси лімфоїдних органів. Зміни в шлунково-кишковій, кровотворній і лімфоїдній системах були оборотними після припинення лікування.

Зміни в нирках у мавп, які отримували лікування тривалістю до 9 місяців, обмежувалися збільшенням фонової мінералізації нирок. Шкірні крововиливи спостерігалися в дослідженні гострої токсичності в разі перорального застосування одноразової дози в мавп, але не виявлялися в дослідженнях повторних доз як у мавп, так і у щурів. У щурів дазатиніб пригнічував агрегацію тромбоцитів *in vitro* та подовжував час кровотечі з кутикули *in vivo*, але не викликав спонтанних кровотеч.

Активність дазатинібу *in vitro* в аналізах hERG і клітин Пуркінє вказувала на потенціал подовження шлуночкової реполяризації серця (інтервалу QT). Проте в дослідженні *in vivo* з використанням одноразової дози в притомних мавп із телеметричним наглядом не було виявлено змін інтервалу QT або форми зубців ЕКГ.

Дазатиніб не виявляв мутагенних властивостей у тестах на бактеріальних клітинах *in vitro* (тест Еймса) і не був генотоксичним у мікроядерному тесті на щурах *in vivo*. Дазатиніб виявляв кластогенну активність *in vitro* щодо клітин яєчника китайського хом'ячка (СНО), які діляться.

Дазатиніб не впливав на фертильність самців або самок у стандартному дослідженні фертильності й раннього ембріонального розвитку на щурах, але викликав ембріолетальність у разі рівнів доз, що наближалися до клінічної експозиції в людини. У дослідженнях ембріофетального розвитку дазатиніб так само викликав ембріолетальність із супутнім зменшенням розміру посліду в щурів, а також зміни скелета плода як у щурів, так і у кроликів. Ці ефекти виникали в дозах, які не викликали токсичності в матерів, що вказує на те, що дазатиніб є селективним репродуктивним токсикантом від моменту імплантації до завершення органогенезу.

У мишей дазатиніб викликав імуносупресію, яка була залежною від дози й ефективно коригувалася шляхом зниження дози та/або зміни схеми дозування. Дазатиніб мав фототоксичний потенціал в аналізі фототоксичності *in vitro* за поглинанням нейтрального червоного у фібробластах мишей. Дазатиніб вважався нефототоксичним *in vivo* після одноразового перорального введення самкам голих мишей у разі експозицій, що до 3 разів перевищували експозицію в людини після застосування рекомендованої терапевтичної дози (на основі AUC).

У дворічному дослідженні канцерогенності щурам вводили пероральні дози дазатинібу 0,3, 1 та 3 мг/кг/добу. Найвища доза призводила до рівня експозиції в плазмі крові (AUC), загалом еквівалентного експозиції в людини за рекомендованого діапазону початкових доз від 100 до 140 мг на добу. Було відзначено статистично значуще збільшення комбінованої частоти плоскоклітинного раку й папілом у матці та шийці матки в самок, які отримували високу дозу, а також аденоми простати в самців, які отримували низьку дозу. Значущість результатів дослідження канцерогенності на щурах для людини невідома.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки

Лактози моногідрат

Целюлоза мікрокристалічна РН 101 (Е460)

Кроскармелоза натрію (Е468)

Гідроксипропілцелюлоза (Е463)

Целюлоза мікрокристалічна РН 112 (Е460)

М.В. Циганков М.В. М.В.

Магнію стеарат (Е470)

Плівкова оболонка

Гіпромелоза (Е464)

Титану діоксид (Е171)

Тріацетин (Е1518)

6.2 Несумісність

Не застосовно.

6.3 Термін придатності

2 роки

6.4 Особливі заходи безпеки під час зберігання

Цей лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

6.5 Вид і вміст контейнера

Дазатиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20, 50 мг

Блістери ОПА/Алю/ПВХ//Алю (блістери або перфоровані блістери для дозування окремих одиниць).

Коробка, що містить 56 або 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах.

Коробка, що містить 10 x 1, 56 x 1 або 60 x 1 таблетку, вкрити плівковою оболонкою, у перфорованих блістерах для дозування окремих одиниць.

Дазатиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 70 мг

Блістери ОПА/Алю/ПВХ//Алю (блістери або перфоровані блістери для дозування окремих одиниць).

Коробка, що містить 56 або 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах.

Коробка, що містить 10 x 1, 56 x 1 або 60 x 1 таблетку, вкрити плівковою оболонкою, у перфорованих блістерах для дозування окремих одиниць.

Дазатиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 і 140 мг

Блістери ОПА/Алю/ПВХ//Алю (блістери або перфоровані блістери для дозування окремих одиниць).

Коробка, що містить 30 або 56 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах.

Коробка, що містить 10 x 1, 30 x 1 або 56 x 1 таблетку, вкрити плівковою оболонкою, у перфорованих блістерах для дозування окремих одиниць.

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг

Блістери ОПА/Алю/ПВХ//Алю (блістери або перфоровані блістери для дозування окремих одиниць).

Коробка, що містить 30 або 56 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістерах.

Коробка, що містить 10 x 1, 30 x 1 або 56 x 1 таблетку, вкрити плівковою оболонкою, у перфорованих блістерах для дозування окремих одиниць.

Не всі розміри пакування можуть бути в продажу.

6.6 Особливі заходи безпеки під час утилізації та іншого поводження

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, складаються з ядра таблетки, оточеного плівковою оболонкою для запобігання контакту медичних працівників з активною речовиною. Рекомендовано

МДЗ-1/Григорів Марія І

використовувати латексні або нітрилові рукавички для належної утилізації під час поводження з таблетками, які були ненавмисно розчавлені або зламані, щоб мінімізувати ризик шкірного контакту.

Невикористаний лікарський засіб або його відходи потрібно утилізувати відповідно до вимог місцевого законодавства.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

20 мг:

EU/1/24/1839/001
EU/1/24/1839/002
EU/1/24/1839/003
EU/1/24/1839/004
EU/1/24/1839/025

50 мг:

EU/1/24/1839/005
EU/1/24/1839/006
EU/1/24/1839/007
EU/1/24/1839/008
EU/1/24/1839/026

70 мг:

EU/1/24/1839/009
EU/1/24/1839/010
EU/1/24/1839/011
EU/1/24/1839/012
EU/1/24/1839/027

80 мг:

EU/1/24/1839/013
EU/1/24/1839/014
EU/1/24/1839/015
EU/1/24/1839/016
EU/1/24/1839/028

100 мг:

EU/1/24/1839/017
EU/1/24/1839/018
EU/1/24/1839/019
EU/1/24/1839/020
EU/1/24/1839/029

140 мг:

EU/1/24/1839/021
EU/1/24/1839/022
EU/1/24/1839/023
EU/1/24/1839/024

#1 MB - Yurayevskiy Mpr (2)

EU/1/24/1839/030

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ / ПРОДОВЖЕННЯ РЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 26 липня 2024 року.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Докладна інформація про цей лікарський засіб доступна на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.

В. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУA handwritten signature in cursive script, appearing to read "MB / Chirumbi Meriel".

Інструкція із застосування лікарського засобу: інформація для користувача

Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг
 Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг
 Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 70 мг
 Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг
 Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг
 Дазатиніб Аккорд Хелскеа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 140 мг
 дазатиніб

Уважно прочитайте всю цю інструкцію перед тим, як розпочати приймання цього лікарського засобу (ЛЗ), оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю інструкцію. Вам може знадобитися прочитати її знову.
- Якщо у вас виникнуть додаткові запитання, зверніться до лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений особисто вам. Не передавайте його іншим особам. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо ознаки їхнього захворювання такі ж, як і ваші.
- У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це стосується й будь-яких можливих побічних ефектів, не зазначених у цій інструкції. Див. розділ 4.

Зміст цієї інструкції:

1. Що таке ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» і для чого його застосовують
2. Що вам треба знати перед прийманням ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»
3. Як приймати ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»
6. Вміст пакування та інша інформація

1. Що таке ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» і для чого його застосовують

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» містить активну речовину дазатиніб. Цей лікарський засіб застосовують для лікування хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ) у дорослих, підлітків і дітей віком від 1 року.

Лейкоз — це рак білих кров'яних тілець. Ці білі клітини зазвичай допомагають організму боротися з інфекцією. У людей із ХМЛ білі клітини, які називаються гранулоцитами, починають неконтрольовано рости. ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» пригнічує ріст цих лейкозних клітин.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» також застосовують для лікування гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) із позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+) у дорослих, підлітків і дітей віком від 1 року, а також лімфоїдного бластного кризу ХМЛ у дорослих, яким попередні методи терапії не принесли користі. У людей із ГЛЛ білі клітини, які називаються лімфоцитами, розмножуються занадто швидко й живуть занадто довго. ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» пригнічує ріст цих лейкозних клітин.

Якщо у вас виникли запитання про те, як діє ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» або чому його було призначено саме вам, зверніться до свого лікаря.

2. Що вам треба знати перед прийманням ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Не приймайте ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»:

- якщо у вас алергія на дазатиніб або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені в розділі 6).

Якщо у вас може бути алергія, зверніться за порадою до свого лікаря.

Міф-Григорів Марія

Попередження та заходи безпеки

Перед застосуванням ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» проконсультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом:

- якщо ви приймаєте **лікарські засоби для розрідження крові** або запобігання утворенню тромбів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- якщо у вас є або раніше були проблеми з печінкою або серцем;
- якщо під час приймання ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» у вас з'явилися **труднощі з диханням, біль у грудях або кашель**: це може бути ознакою затримки рідини в легенях або грудній клітці (що може частіше зустрічатися в пацієнтів віком 65 років і старше) або зумовлено змінами в кровоносних судинах, що постачають легені;
- якщо ви коли-небудь мали або можете мати зараз інфекцію гепатиту В. Це пов'язано з тим, що ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» може призвести до повторної активації гепатиту В, що в деяких випадках може бути летальним. Перед початком лікування лікар ретельно перевірить пацієнтів на наявність ознак цієї інфекції;
- якщо під час приймання ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» у вас виникають синці, кровотеча, лихоманка, підвищена втомлюваність і сплутаність свідомості, зверніться до свого лікаря. Це може бути ознакою ураження кровоносних судин, відомого як тромботична мікроангіопатія (ТМА).

Ваш лікар регулярно контролюватиме ваш стан, щоб перевірити, чи чинить ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» бажаний ефект. Під час приймання ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» вам також треба буде регулярно здавати аналізи крові.

Діти й підлітки

Не давайте цей лікарський засіб дітям віком до одного року. Досвід застосування ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» в цій віковій групі обмежений. У дітей, які приймають ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», ретельно контролюватимуть ріст і розвиток кісток.

Інші лікарські засоби й ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші лікарські засоби.

Метаболізм ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» відбувається переважно в печінці. Певні лікарські засоби в разі одночасного застосування можуть впливати на дію ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа».

Ці лікарські засоби не слід застосовувати разом із ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»:

- кетоконазол, ітраконазол (**протигрибкові лікарські засоби**);
- еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин (**антибіотики**);
- ритонавір (**противірусний лікарський засіб**);
- фенітоїн, карбамазепін, фенobarбітал — (засоби для лікування епілепсії);
- рифампіцин (засіб для лікування **туберкульозу**);
- фамотидин, омепразол (лікарські засоби, що **блокують виділення кислоти в шлунку**);
- звіробій — рослинний препарат, який купують без рецепта і застосовують для лікування **депресії** та інших станів (також відомий як *Hypericum perforatum*).

Не приймайте лікарські засоби, які нейтралізують кислоту в шлунку (**антациди**, такі як алюмінію гідроксид або магнію гідроксид), протягом **2 годин до або 2 годин після приймання ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»**.

Повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте лікарські засоби для розрідження крові або запобігання утворенню тромбів.

Взаємодія з їжею та напоями

Не приймайте ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» з грейпфрутом або грейпфрутовим соком.

Вагітність і годування груддю

Якщо ви вагітні або думаєте, що можете бути вагітні, негайно повідомте про це свого лікаря. ЛЗ

М.І. Гриняков Марія

«Дазатиніб Аккорд Хелскеа» не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків явної потреби. Лікар обговорить з вами потенційний ризик приймання ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» під час вагітності.

Як чоловікам, так і жінкам, які приймають ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», рекомендовано використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування.

Якщо ви годуєте груддю, повідомте про це лікаря. Ви повинні припинити годування груддю на час приймання ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа».

Керування транспортними засобами та використання механізмів

Слід дотримуватись особливої обережності під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами на випадок виникнення таких побічних ефектів, як запаморочення та затуманення зору.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» містить лактозу

Якщо лікар повідомив вас про непереносимість деяких цукрів, зв'яжіться з ним перед тим, як приймати цей лікарський засіб.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше як 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

3. Як приймати ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» може вам призначити лише лікар із досвідом лікування лейкозу. Завжди приймайте цей лікарський засіб точно так, як сказав вам лікар. Якщо ви в чомусь не впевнені, слід звернутися до вашого лікаря чи фармацевта. ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» призначають дорослим і дітям віком від 1 року.

Рекомендована початкова доза для дорослих пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ становить 100 мг один раз на добу.

Рекомендована початкова доза для дорослих пацієнтів із фазою акселерації, бластним кризом ХМЛ або Ph+ ГЛЛ становить 140 мг один раз на добу.

Дозування для дітей із хронічною фазою ХМЛ або Ph+ ГЛЛ розраховується на основі маси тіла. ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» застосовують перорально один раз на добу у формі таблеток «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» або засобу «Дазатиніб, порошок для оральної суспензії». Таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» не рекомендовані пацієнтам із масою тіла менше як 10 кг. Порошок для оральної суспензії слід застосовувати пацієнтам із масою тіла менше як 10 кг і пацієнтам, які не можуть ковтати таблетки. Під час переходу з однієї лікарської форми на іншу (тобто з таблеток на порошок для оральної суспензії або навпаки) може знадобитися зміна дози, тому самостійно змінювати їх не можна.

Ваш лікар визначить правильну лікарську форму й дозу на основі вашої маси тіла, будь-яких побічних ефектів і відповіді на лікування. Початкова доза ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» для дітей розраховується за масою тіла, як показано нижче:

Маса тіла (кг)^a	Добова доза (мг)
від 10 до менше як 20 кг	40 мг
від 20 до менше як 30 кг	60 мг
від 30 до менше як 45 кг	70 мг
щонайменше 45 кг	100 мг

^a Таблетки не рекомендовано застосовувати пацієнтам із масою тіла менше як 10 кг; для таких пацієнтів слід використовувати порошок для приготування суспензії для перорального застосування.

Рекомендацій щодо дозування ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» для дітей віком до 1 року немає.

Мед-Цирикова Марія

Залежно від вашої відповіді на лікування лікар може запропонувати вищу або нижчу дозу або навіть тимчасово припинити лікування. Для вищих або нижчих доз вам може знадобитися приймати комбінації таблеток різного дозування.

Як приймати ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Приймайте таблетки в той самий час щодня. Ковтайте таблетки цілими. **Не подрібнюйте, не розламуйте й не розжовуйте їх.** Не приймайте дисперговані таблетки. Якщо ви подрібнюєте, розламуєте, розжовуєте або диспергуєте таблетки, не можна бути впевненим, що ви отримаєте правильну дозу. Таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» можна приймати незалежно від приймання їжі.

Особливі інструкції щодо поводження з ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Малоймовірно, що таблетки «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» розламаються. Але якщо це станеться, іншим особам (не пацієнту) слід використовувати рукавички під час поводження з ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа».

Тривалість застосування ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Приймайте ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» щодня, поки лікар не скаже вам припинити. Обов'язково приймайте ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» протягом усього періоду, на який його призначено.

Якщо ви прийняли більше ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», ніж належало

Якщо ви випадково прийняли занадто багато таблеток, негайно зверніться до свого лікаря. Вам може знадобитися медична допомога.

Якщо ви забули прийняти ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати забуту таблетку. Прийміть наступну заплановану дозу у звичайний час.

Якщо у вас виникли додаткові питання щодо використання цього лікарського засобу, зверніться до лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не в кожного.

- **Усе наведене нижче може бути ознакою серйозних побічних ефектів:**
- якщо у вас біль у грудях, труднощі з диханням, кашель і непритомність;
- якщо у вас виникає **несподівана кровотеча або синці** без попередньої травми;
- якщо ви виявили кров у блювотних масах, калі чи сечі або маєте чорний кал;
- якщо у вас **з'явилися ознаки інфекцій**, такі як лихоманка, сильний озноб;
- якщо у вас лихоманка, виразки в роті або горлі, поява пухирів або лущення шкіри та/або слизових оболонок.

Негайно зверніться до свого лікаря, якщо помітите будь-який із зазначених вище симптомів.

Дуже часті побічні ефекти (можуть виникати більш ніж у 1 з 10 осіб)

- **Інфекції** (зокрема бактеріальні, вірусні й грибкові)
- **Серце й легені:** задишка
- **Проблеми з травленням:** діарея, нудота, блювання
- **Шкіра, волосся, очі, загальні порушення:** шкірний висип, лихоманка, набряки навколо обличчя, кистей і стоп, головний біль, відчуття втоми або слабкості, кровотеча
- **Біль:** біль у м'язах (під час або після припинення лікування), біль у животі
- **Результати аналізів можуть показувати:** низький рівень тромбоцитів у крові, низький рівень білих кров'яних тілець (нейтропенія), анемія, рідини навколо легень

Часті побічні ефекти (можуть виникати не більше ніж у 1 з 10 осіб)

- **Інфекції:** пневмонія, герпесвірусна інфекція (зокрема цитомегаловірусна — ЦМВ), інфекція

верхніх дихальних шляхів, тяжка інфекція крові або тканин (зокрема поодинокі випадки з летальним наслідком)

- **Серце й легені:** посилене серцебиття, нерегулярний серцевий ритм, застійна серцева недостатність, слабкість серцевого м'яза, високий кров'яний тиск, підвищений тиск у легенях, кашель
- **Проблеми з травленням:** порушення апетиту, спотворення смаку, здуття або збільшення живота, запалення товстої кишки, запор, печія, виразки в роті, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, гастрит
- **Шкіра, волосся, очі, загальні порушення:** пошкодження шкіри, свербіж, сухість шкіри, акне, запалення шкіри, постійний шум у вухах, випадіння волосся, надмірне потовиділення, розлади зору (зокрема затуманення зору й порушення зорового сприйняття), сухість очей, синець, депресія, безсоння, припливи, запаморочення, контузія (синці), анорексія, сонливість, генералізований набряк
- **Біль:** біль у суглобах, м'язова слабкість, біль у грудях, біль у кистях і стопах, озноб, скутість у м'язах та суглобах, м'язовий спазм
- **Результати аналізів можуть показувати:** рідину навколо серця, рідину в легенях, аритмію, фебрильну нейтропенію, шлунково-кишкову кровотечу, високий рівень сечової кислоти в крові

Нечасті побічні ефекти (можуть виникати не більше ніж у 1 зі 100 осіб)

- **Серце й легені:** серцевий напад (зокрема з летальним наслідком), запалення оболонки (волокнустої сумки), що оточує серце, нерегулярний серцевий ритм, біль у грудях через недостатнє кровопостачання серця (стенокардія), низький кров'яний тиск, звуження дихальних шляхів, що може викликати труднощі з диханням, астма, підвищений кров'яний тиск в артеріях (кровоносних судинах) легень
- **Проблеми з травленням:** запалення підшлункової залози, пептична виразка, запалення стравоходу, здуття живота, тріщина шкіри анального каналу, труднощі під час ковтання, запалення жовчного міхура, непрохідність жовчних проток, гастроезофагеальний рефлюкс (стан, за якого кислота й інший вміст шлунка повертаються в горло)
- **Шкіра, волосся, очі, загальні порушення:** алергічна реакція, зокрема болісні червоні вузлики на шкірі (вузлувата еритема), тривожність, сплутаність свідомості, зміни настрою, зниження статевого потягу, непритомність, тремор, запалення ока, яке викликає почервоніння або біль, захворювання шкіри, що характеризується болісними червоними чітко окресленими плямами з раптовим початком лихоманки та підвищенням кількості білих кров'яних тілець (нейтрофільний дерматоз), утрата слуху, чутливість до світла, порушення зору, підвищена сльозотеча, порушення забарвлення шкіри, запалення підшкірно-жирової клітковини, виразка шкіри, поява пухирів на шкірі, ураження нігтів, порушення росту волосся, долонно-підшовний синдром, ниркова недостатність, часте сечовипускання, збільшення грудей у чоловіків, розлади менструального циклу, загальна слабкість і дискомфорт, зниження функції щитоподібної залози, утрата рівноваги під час ходьби, остеонекроз (захворювання, пов'язане зі зменшенням кровотоку в кістках, що може спричинити втрату й відмирання кісткової тканини), артрит, набряк шкіри в будь-якій частині тіла
- **Біль:** запалення вени, що може спричинити почервоніння, болочість і набряк, запалення сухожилля
- **Головний мозок:** утрата пам'яті
- **Результати аналізів можуть показувати:** відхилення від норми результатів аналізів крові та, можливо, порушення функції нирок, спричинене продуктами розпаду пухлини, що гине (синдром лізису пухлини), низький рівень альбуміну в крові, низький рівень лімфоцитів (тип білих кров'яних тілець) у крові, високий рівень холестерину в крові, збільшення лімфатичних вузлів, крововилив у мозок, порушення електричної активності серця, збільшення серця, запалення печінки, білок у сечі, підвищений рівень креатинфосфокінази (фермент, що міститься переважно в серці, мозку й скелетних м'язах), підвищений рівень тропоніну (фермент, що міститься переважно в серці та скелетних м'язах), підвищений рівень гамма-глутамілтрансферази (фермент, що міститься переважно в печінці), молочноподібна рідина навколо легень (хілоторакс)

Поодинокі побічні ефекти (можуть виникати не більше ніж у 1 з 1000 осіб)

- **Серце й легені:** збільшення правого шлуночка серця, запалення серцевого м'яза,

- комплекс станів, що виникають унаслідок блокування кровопостачання серцевого м'яза (гострий коронарний синдром), зупинка серця (припинення кровотоку із серця), ішемічна хвороба серця, запалення тканини, що вкриває серце й легені, тромби, тромби в легенях
- **Проблеми з травленням:** утрата життєво важливих поживних речовин, таких як білок, із травного тракту, непрохідність кишечника, анальна фістула (аномальний отвір від ануса до шкіри навколо нього), порушення функції нирок, цукровий діабет
 - **Шкіра, волосся, очі, загальні порушення:** судоми, запалення зорового нерва, що може спричинити повну або часткову втрату зору, синьо-пурпурове мармурове забарвлення шкіри, аномально підвищена функція щитоподібної залози, запалення щитоподібної залози, атаксія (стан, пов'язаний із порушенням координації рухів м'язів), труднощі під час ходьби, викидень, запалення судин шкіри, фіброз шкіри
 - **Головний мозок:** інсульт, тимчасовий епізод неврологічної дисфункції, викликаний порушенням кровотоку, параліч лицьового нерва, деменція
 - **Імунна система:** тяжка алергічна реакція
 - **Опорно-руховий апарат і сполучна тканина:** затримка зрощення заокруглених кінців, що утворюють суглоби (епіфізів); сповільнення або затримка росту

Інші побічні ефекти, про які повідомлялося з невідомою частотою (неможливо оцінити за наявними даними)

- Запалення легень
- Кровотеча в шлунку або кишечнику, яка може призвести до летального наслідку
- Повторна активація інфекції гепатиту В, якщо ви хворіли на гепатит В у минулому (інфекція печінки)
- Реакція з лихоманкою, пухирями на шкірі й виразками на слизових оболонках
- Захворювання нирок із такими симптомами, як набряк та аномальні результати лабораторних аналізів, наприклад наявність білка в сечі й низький рівень білка в крові
- Ураження кровоносних судин, відоме як тромботична мікроангіопатія (ТМА), зокрема зниження кількості еритроцитів, зниження рівня тромбоцитів та утворення тромбів

Ваш лікар перевірятиме наявність деяких із цих ефектів під час лікування.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас виникли які-небудь побічні ефекти, проконсультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом. Це стосується й будь-яких можливих побічних ефектів, які не зазначені в цій інструкції. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через національну систему повідомлень, зазначену в Додатку V. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

Зберігайте цей лікарський засіб в недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на блістері або коробці після слів «Придатний до». Термін придатності стосується останнього дня місяця.

Цей лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Не викидайте лікарські засоби в стічні води або побутові відходи. Запитайте свого фармацевта про те, як утилізувати ліки, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст пакування та інша інформація

Що містить ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа»

- Активною речовиною є дазатиніб. Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20, 50, 70, 80, 100 або 140 мг дазатинібу (у формі моногідрату).
- Інші інгредієнти:

- *Ядро таблетки:* лактози моногідрат; целюлоза мікрокристалічна РН 101 (Е460); кроскармелоза натрію (Е468); гідроксипропілцелюлоза (Е463); целюлоза мікрокристалічна РН 112 (Е460); магнію стеарат (Е470).
- *Плівкова оболонка:* гіпромелоза (Е464); титану діоксид (Е171); триацетин (Е1518).

Зовнішній вигляд ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» та вміст пакування

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» 20 мг: біла або майже біла, двоопукла, кругла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, орієнтовним розміром 5,5 мм, із тисненням IV1 з одного боку й гладка з іншого боку.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» 50 мг: біла або майже біла, двоопукла, овальна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, орієнтовним розміром 10,70 x 5,70 мм, із тисненням IV2 з одного боку й гладка з іншого боку.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» 70 мг: біла або майже біла, двоопукла, кругла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, орієнтовним розміром 8,7 мм, із тисненням IV3 з одного боку й гладка з іншого боку.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» 80 мг: біла або майже біла, двоопукла, трикутна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, орієнтовним розміром 10,20 x 9,95 мм, із тисненням IV4 з одного боку й гладка з іншого боку.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» 100 мг: біла або майже біла, двоопукла, овальна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, орієнтовним розміром 14,70 x 7,10 мм, із тисненням IV5 з одного боку й гладка з іншого боку.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа» 140 мг: біла або майже біла, двоопукла, кругла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, орієнтовним розміром 10,9 мм, із тисненням IV6 з одного боку й гладка з іншого боку.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 і 50 мг випускаються в коробках, що містять 56 або 60 таблеток у блістерах, та в коробках, що містять 10 x 1, 56 x 1 або 60 x 1 таблетку в перфорованих блістерах для дозування окремих одиниць.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 70 мг випускаються в коробках, що містять 56 або 60 таблеток у блістерах, та в коробках, що містять 10 x 1, 56 x 1 або 60 x 1 таблетку в перфорованих блістерах для дозування окремих одиниць.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 і 140 мг випускаються в коробках, що містять 30 або 56 таблеток у блістерах, та в коробках, що містять 10 x 1, 30 x 1 або 56 x 1 таблетку в перфорованих блістерах для дозування окремих одиниць.

ЛЗ «Дазатиніб Аккорд Хелскеа», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг випускаються в коробках, що містять 30 або 56 таблеток, та в коробках, що містять 10 x 1, 30 x 1 або 56 x 1 таблетку в перфорованих блістерах для дозування окремих одиниць.

Не всі розміри пакування можуть бути в продажу.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.)
вул. Лутомерска 50
Паб'яніце, 95-200
Польща

Аккорд Хелскеа Б.В. (Accord Healthcare B.V.)
Вінтонглаан 200
Утрехт, 3526 KV
Нідерланди

Фармадокс Хелскеа Лімітед (Pharmadox Healthcare Limited)
KW20A Індустріальний парк Кордін
Паола, PLA 3000
Мальта

Аккорд Хелскеа Сінгл Мембер С.А. (Accord Healthcare Single Member S.A.),
64-й км Національної дороги Афіни
Ламія, Схіматарі, 32009, Греція

За будь-якою інформацією щодо цього лікарського засобу звертайтеся до місцевого представника
власника реєстраційного посвідчення:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Аккорд Хелскеа С.Л.У., Іспанія
Тел.: +34 93 301 00 64

EL
Він Медіка А.Е.
Тηλ: +30 210 74 88 821

Цю інструкцію було востаннє переглянуто в

Інші джерела інформації

Докладна інформація про цей лікарський засіб доступна на вебсайті Європейського агентства з
лікарських засобів:
<https://www.ema.europa.eu>.