

# Инструкция по применению препарата SPRYCEL

## Клинико-фармакологическая группа

Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы

## Форма выпуска, состав и упаковка

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "BMS" на одной стороне и "527" - на другой.

### 1 таб.

дазатиниб

20 мг

**Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, опадрай белый (титана диоксид, гипромеллоза-6сР, макрогол 400).

60 шт. - флаконы полиэтиленовые\* (1) - пачки картонные.

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с маркировкой "BMS" на одной стороне и "528" - на другой.

### 1 таб.

дазатиниб

50 мг

**Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, опадрай белый (титана диоксид, гипромеллоза-6сР, макрогол 400).

60 шт. - флаконы полиэтиленовые\* (1) - пачки картонные.

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "BMS" на одной стороне и "524" - на другой.

### 1 таб.

дазатиниб

70 мг

**Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, опадрай белый (титана диоксид, гипромеллоза-6сР, макрогол 400).

60 шт. - флаконы полиэтиленовые\* (1) - пачки картонные.

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "BMS 100" на одной стороне и "852" - на другой.

### 1 таб.

дазатиниб

100 мг

**Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, опадрай белый (титана диоксид, гипромеллоза-6сР, макрогол 400).

30 шт. - флаконы полиэтиленовые\* (1) - пачки картонные.

\* во флаконы помещен контейнер с осушителем.

## Показания

- хронический миелолейкоз в хронической фазе, фазе акселерации или фазе лимфоидного или миелоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб;
- острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

## Противопоказания

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к дазатинибу или другим компонентам препарата.

С осторожностью: печеночная недостаточность; одновременный прием антикоагулянтов и препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов; удлинение интервала QT или риск его удлинения (также при одновременном приеме препаратов, удлиняющих интервал QT); наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы (препарат содержит лактозу 135 мг или 189 мг соответственно суточной дозе Спрайсела в 100 мг или 140 мг), одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном.

## Дозировка

Препарат принимают независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком.

При хронической фазе хронического миелолейкоза рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг 1 раз/сут утром или вечером.

В остальных случаях - 140 мг 1 раз/сут утром или вечером.

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

В случае отсутствия гематологического или цитогенетического ответа возможно увеличение дозы препарата при хронической фазе хронического миелолейкоза до 140 мг 1 раз/сут, при далеко зашедшем хроническом миелолейкозе (фаза акселерации или бластного криза) и остром лимфобластном лейкозе с положительной филадельфийской хромосомой - до 180 мг 1 раз/сут.

## Рекомендации по коррекции дозы препарата вследствие побочных эффектов

### Миелосупрессия

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

*Хроническая фаза хронического миелолейкоза (начальная доза 100 мг 1 раз/сут)*

При абсолютном числе нейтрофилов  $< 0.5 \times 10^9/\text{л}$  или числе тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ :

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

2. Возобновить терапию в прежней дозе.

3. При количестве тромбоцитов  $< 25 \times 10^9/\text{л}$  или абсолютном числе нейтрофилов  $< 0.5 \times 10^9/\text{л}$ , наблюдающихся более 7 дней - сделать перерыв в лечении и после достижения исходных показателей, терапию возобновить в сниженной дозе 80 мг 1 раз/сут (второй эпизод) или прекратить лечение (третий эпизод).

*Хронический миелолейкоз (в фазе акселерации или бластного криза) и остром лимбопластном лейкозе с положительной филадельфийской хромосомой (начальная доза 140 мг 1 раз/сут)*

При абсолютном числе нейтрофилов  $< 0.5 \times 10^9/\text{л}$  или числе тромбоцитов  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ :

1. Установить, обусловлена ли цитопения лейкозом (аспирация или биопсия костного мозга).

2. Если цитопения не связана с лейкозом, лечение следует прервать до достижения абсолютного числа нейтрофилов  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$  и числа тромбоцитов  $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$  и возобновить терапию в прежней дозе.

3. В случае рецидива цитопении следует снова убедиться в природе цитопении и возобновить терапию в сниженной дозе 100 мг 1 раз/сут (второй эпизод) или 80 мг 1 раз/сут (третий эпизод).

4. Если возникшая цитопения связана с лейкозом, следует рассмотреть вопрос об увеличении дозы до 180 мг 1 раз/сут.

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

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

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

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

### **Побочные действия**

У большинства пациентов побочные явления были преходящими, лечение препаратом Спрайсел было прекращено из-за побочных реакций у 9% пациентов в хронической фазе хронического миелолейкоза, у 10% - в фазе акселерации хронического миелолейкоза, у 15% - в фазе миелоидного бластного криза хронического миелолейкоза и у 8% - в фазе лимфоидного бластного криза хронического миелолейкоза или острого лимфобластного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой. В ходе исследований по оптимизации дозы у пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза прерывание терапии препаратом Спрайсел реже было связано с побочными реакциями при приеме в дозе 100 мг 1 раз/сут, чем при приеме в дозах 70 мг 2 раза/сут (4% и 12% соответственно).

*Наиболее часто* наблюдались следующие побочные эффекты (у более 20% пациентов): задержка жидкости, диарея, головная боль, кожная сыпь, тошнота, кровоизлияние, усталость, одышка, миалгия, инфекционные осложнения, рвота, кашель, боль в животе, лихорадка, фебрильная нейтропения, обусловленная дазатинибом (5%).

Частота возникновения побочных эффектов приведена в соответствии со шкалой: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ).

*Инфекции и инвазии:* очень часто - инфекции (в т.ч. бактериальные, вирусные, грибковые), пневмония (в т.ч. бактериальная, вирусная и грибковая), инфекции верхних дыхательных путей, герпетические инфекции, энтероколит, сепсис (в т.ч. с летальным исходом).

*Со стороны кроветворной системы:* часто - фебрильная нейтропения, панцитопения; редко - эритробластопения.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - реакции гиперчувствительности (в т.ч. узловатая эритема).

*Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* очень часто - головная боль; часто - бессонница, депрессия, невропатия (включая периферическую невропатию), головокружение, извращение вкуса, сонливость; нечасто - беспокойство, эмоциональная лабильность, психоз, снижение либидо, мозговые кровоизлияния, тремор, обморок, амнезия; редко - судороги, нарушение мозгового кровообращения (инсульт), преходящее нарушение мозгового кровообращения.

*Со стороны органа зрения:* часто - нарушение зрения, сухость глаз; нечасто - конъюнктивит.

*Со стороны органа слуха:* часто - шум в ушах; нечасто - вертиго.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто - кровотечения; часто - приливы, повышение АД, перикардialный выпот, аритмия (включая тахикардию), застойная сердечная недостаточность/дисфункция миокарда, учащенное сердцебиение; нечасто - удлинение интервала QT на ЭКГ, стенокардия, кардиомиегалия, снижение АД, тромбофлебит, перикардит, желудочковая аритмия (включая желудочковую тахикардию), инфаркт миокарда; редко - легочное сердце, миокардит, острый коронарный синдром, мраморность кожи.

*Со стороны дыхательной системы:* очень часто - плевральный выпот, одышка, кашель; часто - легочные инфильтраты, отек легких, пневмонит, легочная гипертензия; нечасто - бронхиальная астма, бронхоспазм; редко - острый респираторный дистресс-синдром.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - диарея, тошнота, рвота, боль в животе; часто - нарушение аппетита, воспаление слизистых оболочек (включая мукозит/стоматит), желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, вздутие живота, запоры, гастрит, поражение слизистой оболочки рта, колит (включая нейтропенический колит), анорексия; нечасто - дисфагия, асцит, анальные трещины, язвы верхних отделов ЖКТ, панкреатит, эзофагит, холестаз, холецистит, гепатит.

*Со стороны кожных покровов:* очень часто - кожная сыпь; часто - зуд, угри, алопеция, сухость кожи, гипергидроз, крапивница, дерматит (включая экзему); нечасто - кожные язвы, буллезный дерматоз, нарушения пигментации, поражения ногтей, фотосенсибилизация, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, панникулит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

*Со стороны костно-мышечной системы:* очень часто - мышечно-скелетная боль; часто - артралгия, миозит, мышечная слабость, скелетно-мышечная скованность; нечасто - увеличение активности креатинфосфокиназы в крови, рабдомиолиз; редко - тендинит.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нечасто - почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, протеинурия.

*Со стороны репродуктивной системы:* нечасто - гинекомастия, нарушения менструального цикла.

*Прочие:* очень часто - задержка жидкости, локализованные отеки подкожной клетчатки различной локализации, отек языка, отек губ, отек конъюнктивы, усталость, повышение температуры; часто - астения, боль, боль в груди, распространенный отек, озноб, гиперурикемия; нечасто - недомогание, непереносимость высоких и низких температур, синдром лизиса опухоли, гипоальбуминемия.

*Кроме того, при применении препарата получена информация о следующих явлениях, частота которых не установлена, и связь их с применением препарата не доказана.*

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, тромбоз/эмболия (в т.ч. - легочная эмболия, тромбоз глубоких вен).

*Со стороны дыхательной системы:* интерстициальная пневмония.

*Со стороны пищеварительной системы:* желудочно-кишечное кровотечение с летальным исходом.

*Изменения лабораторных показателей:* тромбоцитопения, анемия и нейтропения 3 или 4 степени, особенно у пациентов с далеко зашедшей фазой хронического миелолейкоза или острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой; гипокалиемия, гипокальциемия; повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия и/или креатинина в сыворотке крови.

### **Передозировка**

Передозировка препарата Спрайсел зарегистрирована у двух пациентов, принимавших в течение одной недели по 280 мг/сут, что привело к значительному снижению числа тромбоцитов.

В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентами с целью контроля степени миелосупрессии; при необходимости - симптоматическая терапия.

### **Лекарственное взаимодействие**

*Препараты, которые могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови*

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

*Препараты, которые могут понижать концентрацию дазатиниба в плазме крови*

Индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме. Следует избегать совместного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 с дазатинибом. Пациентам, принимающим индукторы изофермента CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин; рифампицин, фенobarбитал или препараты зверобоя продырявленного), вместо этих препаратов следует назначать

препараты, не обладающие (или обладающие в минимальной степени) способностью индуцировать этот изофермент.

Антациды (препараты, содержащие алюминия гидроксид/магния гидроксид) рекомендуется принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема дазатиниба.

Длительное подавление секреции кислоты желудочного сока блокаторами гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторами протонной помпы (например, фамотидином и омепразолом) может приводить к снижению концентрации дазатиниба. Совместное применение этих препаратов и дазатиниба не рекомендуется. В качестве их альтернативы можно использовать антациды.

#### *Влияние дазатиниба на другие лекарственные препараты*

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

#### **Особые указания**

Внимание! В упаковку препарата помещен контейнер с осушителем, на который нанесены рисунок и предупредительная надпись - Do not eat. Contents: Silica Gel - Не есть. Содержание: Силикагель. Осушитель предназначен для защиты препарата от влаги. Контейнер с осушителем не вскрывать; содержимое контейнера не принимать внутрь.

#### *Угнетение костномозгового кроветворения*

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

#### *Кровотечения*

Большинство случаев кровотечений на фоне применения препарата были связаны с тяжелой тромбоцитопенией. Тяжелые кровоизлияния в головной мозг, включая фатальные, зарегистрированы у менее 1% пациентов, получавших Спрайсел. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения отмечены у 4% пациентов; обычно требовалась временная отмена препарата и гемотрансфузий. Другие тяжелые кровотечения зарегистрированы у 2% пациентов.

#### *Задержка жидкости*

При приеме Спрайсела может наблюдаться задержка жидкости. Задержка жидкости тяжелой степени была зарегистрирована у 10% пациентов, включая выраженный плевральный и перикардальный выпот у 7% и 1% пациентов, соответственно. Выраженный асцит и генерализованный отек развились у менее 1% пациентов. У 1% пациентов зарегистрирован тяжелый отек легких. При появлении одышки или сухого кашля необходим рентгенологический контроль органов грудной клетки. Задержка жидкости обычно купируется при применении поддерживающей терапии с включением

диуретиков или короткого курса ГКС. При выраженном плевральном выпоте требовались оксигенотерапия и торакоцентез.

#### *Удлинение интервала QT*

Дазатиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлиненным интервалом QTс или с риском его удлинения (при гипокалиемии, гипомагниемии, врожденном синдроме удлиненного интервала QT, при терапии антиаритмическими и другими препаратами, способными удлинять интервал QT, при предшествующей терапии высокими дозами антрациклинов). До назначения Спрайсела следует провести коррекцию гипокалиемии и гипомагниемии.

#### *Содержание лактозы*

Препарат Спрайсел содержит лактозу: в суточной дозе 100 мг - 135 мг лактозы и в суточной дозе 140 мг - 189 мг лактозы.

#### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Исследований по влиянию препарата на способность к вождению и управлению техникой не проводилось. Если больной отмечает связанные с лечением симптомы, такие как головокружение и нарушения зрения, влияющие на его способность к концентрации и быстроту реакции, рекомендуется отказаться от управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **Беременность и лактация**

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

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

#### **Применение в детском возрасте**

Противопоказание: детский и подростковый возраст до 18 лет.

#### **При нарушениях функции почек**

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

#### **При нарушениях функции печени**

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

#### **Применение в пожилом возрасте**

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

**Условия отпуска из аптек**

Препарат отпускается по рецепту.

**Условия и сроки хранения**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности - 3 года.

**Производитель**

Bristol-Myers Squibb Company, USA.