

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ДАЗАТИНІБ-ВІСТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг; 50 мг; 70 мг або 140 мг (Дазатиніб)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання 1. Вперше діагностований хронічний мієлобластний лейкоз (ХМЛ) із наявністю позитивної філадельфійської хромосоми (Ph+) у хронічній фазі.

Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) – одна з найпоширеніших форм лейкозів. На долю ХМЛ, частота якого складає 1-2 на 100 000 населення щорічно, припадає близько 5-20% усіх лейкозів. ХМЛ діагностується в будь-якому віці, у тому числі і в дітей, але пік захворюваності спостерігається на 5-6-му десятилітті життя; чоловіки хворіють дещо частіше, ніж жінки. Практично у всіх хворих на ХМЛ при встановленні діагнозу визначається характерна цитогенетична аномалія, що призводить до утворення філадельфійської хромосоми (Ph-хромосоми).

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2011 році в Україні зареєстровано 397 підтверджених випадків ХМЛ (176 у чоловіків, 171 у жінок). Показник захворюваності на ХМЛ склав 0,87 випадків на 100 000 населення, в тому числі 0,94 на 100 000 чоловічого населення, 0,81 на 100 тис. жіночого населення. На початок 2013 року з діагнозом ХМЛ на онкологічному обліку перебувало 1977 пацієнтів.

Причини розвитку ХМЛ є загальними для всіх лейкозів, проте очевидно доведена лише роль одного етіологічного фактору у розвитку захворювання – іонізуючого випромінювання.

Показання 2. ХМЛ у хронічній фазі, фазі акселерації або бластній фазі при резистентності або непереносимості попереднього лікування, що включало імаїнібу мезилат.

Більшість хворих на ХМЛ гинуть під час бластного кризу або в фазу акселерації. Медіана виживання після розвитку бластного кризу становить від 3 до 6 місяців, але може збільшуватися до 12 місяців при досягненні ремісії.

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2011 році в Україні зареєстровано 397 підтверджених випадків ХМЛ (176 у чоловіків, 171 у жінок). Показник захворюваності на ХМЛ склав 0,87 випадків на 100 000 населення, в тому числі 0,94 на 100 000 чоловічого населення, 0,81 на 100 тис. жіночого населення. На початок 2013 року з діагнозом ХМЛ на онкологічному обліку перебувало 1977 пацієнтів.

Причини розвитку ХМЛ є загальними для всіх лейкозів, проте очевидно доведена лише роль одного етіологічного фактору у розвитку захворювання – іонізуючого випромінювання.

Показання 3. Гострий Ph-позитивним лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) та лімфатичний бластний ХМЛ при резистентності або непереносимості попереднього лікування.

Гострий лімфобластний лейкоз є найбільш частим онкологічним захворюванням у дітей, також вражає і дорослих будь-якого віку. Злоякісна трансформація і неконтрольована проліферація аномально диференційованих гемопоетичних клітин-попередників призводить до появи циркулюючих бластних клітин, заміщенню нормального кісткового мозку злоякісними клітинами і потенційною лейкемічною інфільтрацією центральної нервової системи і абдомінальних органів.

Дві третини всіх випадків гострого лімфобластного лейкозу реєструється в дітей. Пік захворюваності припадає на вік від 2 до 10 років. Гострий лімфобластний лейкоз є

найбільш частим видом раку у дітей і другою причиною смертності у дітей віком до 15 років. Другий пік захворюваності припадає на вік старше 45 років.

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Дазатиніб, є інгібітором тирозинкіназ (ІТК) 2-го покоління і першим представником «подвійних» ІТК, здатних надавати терапевтичний вплив, пов'язаний з одночасною блокадою 2 цільових киназ (BCR-ABL і SRC), що мають патогенетичне значення в малігнізованих клітинах.

Є переконливі докази високої ефективності дазатиніба в разі попередньої резистентності і / або непереносимості іматинібу у хворих на ХМЛ та Ph + ГЛЛ. Застосування дазатиніба у вперше виявлених хворих на ХМЛ показало його перевага перед іматинібом в швидкості і частоті досягнення цитогенетичних і молекулярних відповідей.

В перше клінічне дослідження I фази (Talraz M. і співавтори) було включено 84 хворих з резистентністю до лікування іматинібом: 40 пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ, 11 - з фазою акселерації ХМЛ, 23 - з мієлоїдний бластним ХМЛ і 10 - з лімфоїдним бластним ХМЛ або гострим лімфобластним лейкозом з філадельфійською хромосомою (Ph + ГЛЛ). Лікування дазатинібом проводилося в дозах 15-180 мг / сут. Мутації були виявлені у 71% хворих до початку терапії дазатиніб. В результаті лікування у хворих в ХФ ХМЛ в 92% випадків була досягнута повна гематологічна відповідь (ПГВ), в 35% - повна цитологічна відповідь (ПЦВ). У фазі акселерації (ФА) ХМЛ ПГВ і ПЦВ були отримані у 45 і 18% пацієнтів відповідно. При лікуванні хворих з бластним кризом ХМЛ спостерігалися наступні результати: мієлоїдний бластним ХМЛ ПГВ / ПЦВ - 35/26%; лімфоїдним бластним ХМЛ і Ph + ГЛЛ - 70/30% відповідно.

Дослідження II фази проводились у чотирьох групах хворих з резистентністю / непереносимістю іматинібу.

Перша група [Mauro M. J. і співавтори]: досліджувались 387 хворих в хронічній фазі ХМЛ, спостерігалися наступні результати: ПГВ - 91 %, ПЦВ - 53 %, велика молекулярна відповідь (ВМВ) - 47 %.

Третя група [Guilhot F. і співавтори] і четверта група [Cortes J. і співавтори]: досліджувались 107 пацієнтів у фазі акселерації ХМЛ (ПГВ - 39 %, ПЦВ - 24 %); досліджувались 74 хворих змієлоїдний бластним ХМЛ та 42 – лімфоїдним бластним ХМЛ (ПГВ - 26 %, ПЦВ - 27 %; ПГВ - 29 %, ПЦВ - 43 %).

Порівняння ефективності та безпеки одно і дворазового прийому дазатиніба в добовій дозі 140 мг було проведено в дослідженні III фази у 84 хворих Ph + ГЛЛ. При аналізі 2-річних результатів ефективність одноразового прийому дазатиніба виявилася вище (ПГВ - 33% і ПЦВ - 50%) у порівнянні з тією ж дозою, але розділеної на 2 прийоми (ПГВ - 25% і ПЦВ - 39%). При цьому загальна виживаність (6,5 і 9,1 міс) і виживаність без прогресії (4,0 і 3,0 міс) статистично значимо не розрізнялися між групами.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ ДАЗАТИНІБ-ВІСТА, а саме:

1. Канцерогенність.
2. Застосування у дітей.
3. Застосування в період годування груддю.
4. Дані в етнічних групах

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Міелосупресія.	Лікування дазатинібом може спричинити появу анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії, причиною якої є міелосупресія (токсичне ураження стовбурових клітин кісткового мозку, яке супроводжується зниженням загального числа клітин периферичної крові).	Пацієнти з ХМЛ або Rh-позитивним ГЛЛ у прогресуючій фазі повинні здавати клінічний аналіз крові один раз на тиждень перші 2 місяці, а потім один раз на місяць, або відповідно до клінічних показників. Пацієнти з ХМЛ у хронічній фазі повинні здавати клінічний аналіз крові кожні 2 тижні протягом 12 тижнів, потім кожні 3 місяці, або відповідно до клінічних показників. Міелосупресія в цілому є оборотною і зазвичай долається шляхом тимчасового припинення застосування дазатинібуму або шляхом зменшення дозування.
Затримка рідини.	Дазатиніб здатен спричинити затримку рідини в організмі. Симптомами плеврального випоту є задишка або сухий кашель. У літніх пацієнтів, яким 65 років та більше, частіше, ніж у молодших пацієнтів, може виникнути прояви затримки рідини в організмі: плевральний випіт, задишка, кашель, перикардіальний випіт.	Пацієнти з симптомами, схожими на плевральний випіт, такими як задишка або сухий кашель, повинні повідомити лікаря та зробити рентген грудної клітини. У випадку діагностування плеврального випоту, застосування дазатинібуму необхідно призупинити до зникнення симптомів або повернення пацієнта до початкового стану.
Кровотечі.	Повідомлялось про побічні реакції, спричинені застосуванням дазатинібуму, у вигляді кровотеч: петехіальні кровотечі (геморагічні плями, що виникають на шкірі і слизових оболонках в результаті дрібних капілярних крововиливів), носові кровотечі, кровотечі зі шлунково-кишкового тракту, крововиливи в центральну нервову систему. Більшість побічних реакцій у вигляді кровотеч в основному пов'язані з тромбоцитопенією 3 або 4 ступеня.	Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, якщо у них виникають симптоми кровотеч. Лікар повинен припинити лікування дазатинібом у разі виявлення кровотечі та застосувати необхідну терапію.
Подовження інтервалу QT.	Повідомлялось про побічну реакцію при застосуванні	Дазатиніб необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають

	<p>дазатинібу, яка проявлялась нечасто - подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.</p>	<p>або можуть мати продовження інтервалу QT. До таких пацієнтів відносяться пацієнти зі зниженими рівнями калія або магнія в крові, пацієнти з вродженим синдромом подовженого інтервалу QT, пацієнти, які приймають антиаритмічні лікарські засоби або інші лікарські засоби, які сприяють подовженню інтервалу QT, а також отримують кумулятивну антрациклінову терапію у високих дозах. Необхідно усунути гіпокаліємію або гіпомагніємію до застосування дазатинібу.</p>
<p>Застосування у вагітних пов'язано з вадами розвитку або фетальною/неонатальною токсичністю.</p>	<p>Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність дазатинібу, було виявлено, що дазатиніб викликає уроджені вади, включаючи дефекти нервової трубки, і шкідливі фармакологічні ефекти на плід при застосуванні під час вагітності.</p>	<p>Жінки та чоловіки репродуктивного віку слід вживати ефективні заходи для запобігання вагітності протягом лікування. Дазатиніб-Віста не слід використовувати під час вагітності. Пацієнтка повинна повідомити про вагітність лікаря. Якщо дазатиніб необхідно використовувати під час вагітності, пацієнтка повинна бути поінформована про потенційний ризик для плоду.</p>
<p>Легенева артеріальна гіпертензія.</p>	<p>ЛАГ (легенева артеріальна гіпертензія) може виникнути під час лікування дазатинібом, як після початку лікування дазатинібом так і в період більше року лікування. Симптоми легеневої артеріальної гіпертензії: задишка, втомлюваність, біль у серці, захриплість голосу.</p>	<p>Лікар повинен перевірити на ознаки та симптоми відповідного захворювання серця та легенів до початку лікування дазатинібом. Ехокардіографію необхідно зробити на початку лікування кожного пацієнта з симптомами захворювання серця та враховувати це для пацієнтів з факторами ризику виникнення захворювання серця та легенів. Пацієнтів, які мають задишку та відчувають втому після початку лікування, необхідно перевірити на загальні причини захворювання, у тому числі плевральний випіт, набряк легенів, анемію або інфільтрацію легенів. При необхідності, зменшити дозу дазатинібу або призупинити лікування.</p>

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Гепатотоксичність.	Під час застосування дазатинібу нечасто спостерігались: гепатит, холецистит, холестаза, а також підвищення печінкових ферментів. Виходячи з результатів досліджень, пацієнти з печінковою недостатністю легкого, помірного або тяжкого ступеня можуть отримувати рекомендовану початкову дозу. Зважаючи на обмеження даного клінічного дослідження, пацієнтам з печінковою недостатністю рекомендується з обережністю застосовувати дазатиніб.
Прямі кардіотоксичні ефекти (наприклад, кардіоміопатія).	Кардіальні побічні реакції найчастіше виникали у пацієнтів з факторами ризику або наявністю в анамнезі серцевих захворювань. Необхідно уважно спостерігати за пацієнтами з факторами ризику (наприклад, підвищений артеріальний тиск, гіперліпідемія, діабет) або з наявністю в анамнезі серцевих захворювань (наприклад, раніше було черезшкірне коронарне втручання, зафіксована ішемічна хвороба серця) на наявність клінічних ознак або симптомів, які вказують на дисфункцію серця, таких як біль у грудях, задишка та підвищене потовиділення. Якщо з'являються ці клінічні ознаки або симптоми, лікарям слід призупинити застосування дазатинібу та розглянути необхідність альтернативного лікування ХМЛ.
Порушення мінералізації кісток у дітей.	У педіатричних дослідженнях у пацієнтів з резистентністю/непереносимістю у дітей до іматинібу і у пацієнтів, які не отримували лікування, принаймні після 2 років лікування, були несприятливі явища, пов'язані з ростом і розвитком кісток, були зареєстровані у 6 (4 , 6%) пацієнтів, один з яких був важким по інтенсивності (затримка росту 3 ступеню). Ці 6 випадків включали випадки затримки злиття епіфізів, остеопенії, затримки росту і гінекомастії. Ці результати важко інтерпретувати в контексті хронічних захворювань, таких як ХМЛ, і вимагають тривалого спостереження. Проводити моніторинг доступних літературних джерел щодо випадків прояву ризику «Порушення мінералізації кісток у дітей» при застосуванні дазатинібу.
Токсичні шкірні реакції.	В дослідженнях були зафіксовані окремі випадки синдрому Стівенса-Джонсона. Не можна визначити прямого зв'язку цих побічних реакцій з дазатинібом або лікарським засобом, що застосовувався одночасно з ним.
Взаємодії з СYP3A4.	Дазатиніб є субстратом та інгібітором цитохрома P450 (CYP) 3A4. Тому, існує потенційна можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами, які застосовуються одночасно з даним препаратом, які головним чином метаболізуються або знижують активність CYP3A4.
Реактивація гепатиту В.	Реактивація гепатиту В у пацієнтів, які є хронічними носіями цього вірусу, виникла після отримання дазатинібу. Пацієнти повинні пройти перевірку на гепатит В до початку лікування дазатинібом. Пацієнтам, які мають позитивні результати серологічних досліджень гепатиту В (включаючи тих, що мають захворювання в активній формі), а також пацієнтам, які отримали позитивний результат перевірки на гепатит В під час лікування, необхідно проконсультуватися у спеціаліста.
Порушення функції	Не проводилися клінічні дослідження щодо застосування дазатинібу

нирок.	пацієнтам зі зниженою функцією нирок. Порушення функції нирок та сечовивідних шляхів (порушення функції нирок (у тому числі ниркова недостатність), підвищення частоти сечовипускання, протеїнурія) виникали нечасто.
--------	---

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Канцерогенність.	Проводилось дослідження канцерогенності у щурів. Актуальність результатів дослідження канцерогенності на щурах для людей невідома.
Застосування у дітей.	Відсутня інформація щодо безпечності та ефективності застосування дазатинібу для дітей та підлітків до 18 років.
Застосування в період годування груддю.	Інформація про виділення дазатинібу в грудне молоко людини або тварин недостатня. Наявні фізико-хімічні і фармакодинамічні / токсикологічні дані про дазатиніб вказують на виділення в грудне молоко, і ризик для немовляти не може бути виключений. Під час застосування дазатинібу годування груддю слід припинити.
Дані в етнічних групах.	Дані про особливості дії дазатинібу в різних етнічних групах відсутні.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	27.05.19	–	Перший ПУР, змін не було.
1.0	14.12.23	Змін у проблемах з безпеки не було.	На етапі підготовки до проведення процедури перереєстрації у зв'язку з оновленням тексту інструкції, внесено правки та доповнення в розділи та частини ПУР, а саме: ЧАСТИНА I. Загальна інформація. Адміністративні дані. Модуль CV. Післяреєстраційний досвід. Модуль CVI. Додаткові вимоги України, ЄС до специфікації з безпеки. ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками. ЧАСТИНА VII. Додатки: Додаток 2; Додаток 3; Додаток 12.