CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dasatinib Stada, 20 mg, tabletki powlekane
Dasatinib Stada, 50 mg, tabletki powlekane
Dasatinib Stada, 70 mg, tabletki powlekane
Dasatinib Stada, 80 mg, tabletki powlekane
Dasatinib Stada, 100 mg, tabletki powlekane
Dasatinib Stada, 140 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dasatinib Stada, 20 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg dazatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 28 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg sodu.

Dasatinib Stada, 50 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg dazatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 69 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg sodu.

Dasatinib Stada, 70 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 70 mg dazatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 97 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg sodu.

Dasatinib Stada, 80 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg dazatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 110 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana zawiera 4 mg sodu.

Dasatinib Stada, 100 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg dazatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 138 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg sodu.

Dasatinib Stada, 140 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 140 mg dazatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 193 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana zawiera 6 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Dasatinib Stada, 20 mg, tabletki powlekane
Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem „20” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, o średnicy 6,1 mm.

Dasatinib Stada, 50 mg, tabletki powlekane
Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem „50” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, o wymiarach 10,9 x 5,8 mm.

Dasatinib Stada, 70 mg, tabletki powlekane
Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem „70” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, o średnicy 8,9 mm.

Dasatinib Stada, 80 mg, tabletki powlekane
Białe lub prawie białe, trójkątne tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem „80” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, o wymiarach 10,3 x 10,0 mm.

Dasatinib Stada, 100 mg, tabletki powlekane
Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem „100” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, o wymiarach 14,8 x 7,2 mm.

Dasatinib Stada, 140 mg, tabletki powlekane
Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem „140” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, o średnicy 11,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dasatinib Stada jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów:
- z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia, ALL*) z chromosomem Filadelfia (Ph+), w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Dasatinib Stada jest wskazany do leczenia dzieci i młodzieży z:
- nowo rozpoznaną ALL Ph+ w skojarzeniu z chemioterapią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu białaczki.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) wynosi 140 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (ALL Ph+)
Dawkowanie u dzieci i młodzieży ustala się w zależności od masy ciała (patrz Tabela 1). Dazatynib jest podawany doustnie raz na dobę w postaci tabletki powlekanej albo w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dazatynibu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej). Dawkę należy przeliczać co 3 miesiące z uwzględnieniem zmian masy ciała lub częściej, o ile jest to konieczne. Nie zaleca się stosowania tabletek u pacjentów ważących mniej niż 10 kg; u tych pacjentów należy stosować proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Zaleca

się zwiększenie lub zmniejszenie dawki w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji. Nie ma doświadczenia w leczeniu dazatynibem dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Dazatynib w postaci tabletek oraz w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej nie są biorównoważne. W przypadku pacjentów, którzy nie mają trudności z przełknięciem tabletki i którzy chcieliby zmienić formę zażywanego produktu leczniczego z proszku do sporządzania zawiesiny doustnej na tabletki, lub pacjentów, którzy nie są w stanie przełknąć tabletki i którzy chcieliby zmienić formę produktu z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, zmiana taka jest możliwa pod warunkiem przestrzegania właściwej rekomendacji dotyczącej dawkowania danej postaci.

Zalecana dawka początkowa Dasatinib Stada, tabletki powlekane dla dzieci i młodzieży przedstawia Tabeli 1.

Tabela 1: Dawkowanie Dasatinib Stada, tabletki powlekane w przypadku dzieci i młodzieży z ALL Ph+

Masa ciała (kg) [a]	Dawka dobowa (mg)
10 do mniej niż 20 kg	40 mg
20 do mniej niż 30 kg	60 mg
30 do mniej niż 45 kg	70 mg
co najmniej 45 kg	100 mg

[a] Tabletki nie są rekomendowane dla pacjentów, których masa ciała jest mniejsza niż 10 kg; w takim przypadku należy wybrać postać proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Czas trwania leczenia:
W badaniach klinicznych, leczenie dazatynibem dorosłych z ALL Ph+ prowadzono do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia przez pacjenta. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu odpowiedzi cytogenetycznej lub molekularnej [w tym pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. *complete cytogenetic response, CCyR*), większej odpowiedzi molekularnej (ang. *major molecular response, MMR*) i MR4.5] na odległe wyniki leczenia choroby.

W badaniach klinicznych, leczenie dazatynibem w przypadku dzieci i młodzieży z ALL Ph+ stosowane było w sposób ciągły, jako uzupełnienie kolejnych bloków chemioterapii podstawowej, przez maksymalny okres dwóch lat. U pacjentów, którzy następnie otrzymują przeszczep komórek macierzystych dazatynib może być podawany przez dodatkowy rok po transplantacji.

Dasatinib Stada dostępny jest w postaci tabletek powlekanych o mocy 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, co umożliwia podanie zalecanej dawki. Zwiększenie lub zmniejszenie dawki zależy od odpowiedzi na leczenie i tolerancji leczenia przez pacjenta.

Zwiększanie dawki
W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów dorosłych z ALL Ph+ zezwalano na zwiększenie dawki do 180 mg raz na dobę u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej.

Nie zaleca się zwiększania dawki w przypadku dzieci i młodzieży z ALL Ph+, ponieważ u tych pacjentów dazatynib stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią.

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego
W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego podczas badań klinicznych stosowano przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki lub zakończenie badanej terapii. W zależności od wskazań, przetaczano preparaty płytek krwi i koncentrat krwinek czerwonych. U pacjentów z przedłużającym się zahamowaniem czynności szpiku kostnego stosowano hematopoetyczny czynnik

wzrostu.
W ***Tabeli 2.*** podsumowano wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania u dorosłych. Wskazówki dotyczące dzieci i młodzieży z ALL Ph+ leczonych w połączeniu z chemioterapią znajdują się w oddzielnym paragrafie poniżej tabel.

Tabela 2: Modyfikacja dawki w przypadku neutropenii i trombocytopenii

ALL Ph+ (dawka początkowa 140 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10^9/l i (lub) liczba płytek krwi < 10 x 10^9/l	1. Sprawdzić czy cytopenia nie jest związana z białaczką (aspiracja szpiku kostnego lub biopsja). 2. Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką, należy wstrzymać leczenie aż do czasu, gdy wartość ANC wzrośnie do ≥ 1,0 x 10^9/l i liczba płytek krwi wzrośnie do ≥ 20 x 10^9/1 oraz ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce początkowej. 3. W przypadku nawrotu cytopenii, powtórzyć punkt 1 i ponownie rozpocząć leczenie w mniejszej dawce, 100 mg raz na dobę (drugi epizod) lub 80 mg raz na dobę (trzeci epizod). 4. Jeśli cytopenia związana jest z białaczką, należy rozważyć zwiększenie dawki do 180 mg raz na dobę

ANC: (ang. *absolute neutrophil count*) = bezwzględna liczba neutrofili

U dzieci i młodzieży z ALL Ph+ w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej stopnia 1 do 4 nie zaleca się modyfikacji dawki. Jeśli kolejny blok leczenia opóźni się o ponad 14 dni z powodu neutropenii i (lub) małopłytkowości, leczenie dazatynibem należy przerwać i wznowić w tej samej dawce po rozpoczęciu kolejnego bloku leczenia. Jeśli neutropenia i (lub) małopłytkowość będą się utrzymywać i nastąpi opóźnienie kolejnego bloku leczenia o następne 7 dni, należy ocenić komórkowość i odsetek blastów w szpiku kostnym. W przypadku komórkowości szpiku kostnego <10%, leczenie dazatynibem należy przerwać do czasu, gdy ANC >500/µl (0,5 x 109/l), kiedy to można będzie wznowić leczenie pełną dawką. W przypadku komórkowości szpiku kostnego >10%, można rozważyć wznowienie leczenia dazatynibem.

Niehematologiczne działania niepożądane
Jeśli po podaniu dazatynibu wystąpi umiarkowane niehematologiczne działanie niepożądane (stopnia 2), należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, należy wznowić leczenie podając tę samą dawkę leku. Jeśli działanie niepożądane pojawia się po raz kolejny, należy dawkę obniżyć.
W przypadku wystąpienia ciężkiego niehematologicznego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem obniżonej dawki leku, w zależności od początkowej ciężkości działania niepożądanego. U pacjentów z ALL Ph+, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się obniżenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym obniżeniem dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli będzie to konieczne.
U dzieci i młodzieży z ALL Ph+, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane, należy przestrzegać opisanych powyżej zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę o jeden poziom.

Wysięk w opłucnej
W przypadku rozpoznania wysięku w jamie opłucnej należy przerwać leczenie dazatynibem do czasu gdy ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia, należy rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów, albo jednych i drugich równocześnie (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po wyleczeniu pierwszego epizodu należy rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu należy wznowić podawanie dazatynibu w dawce o jeden poziom niższej. W przypadku wyleczenia ciężkiego epizodu (stopnia 3. lub 4.) można wznowić leczenie w dawce obniżonej w zależności od

początkowej ciężkości działania niepożądanego.

Zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4
Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 i soku grejpfrutowego z dazatynibem (patrz punkt 4.5). Jeśli to możliwe, należy wybrać do jednoczesnego stosowania inny lek, który nie ma działania hamującego enzymy lub który hamuje enzymy jedynie minimalnie. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie dazatynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki do:
• 40 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących dazatynib w postaci tabletek w dawce 140 mg na dobę.
• 20 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących dazatynib w postaci tabletek w dawce 100 mg na dobę.
• 20 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących dazatynib w postaci tabletek w dawce 70 mg na dobę.

W przypadku pacjentów przyjmujących dazatynib w dawce 60 mg lub 40 mg na dobę należy rozważyć przerwanie podawania dazatynibu do czasu odstawienia inhibitora CYP3A4, bądź też zamianę na mniejszą dawkę w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dazatynibu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej). Po odstawieniu inhibitora wymagany jest okres eliminacji leku trwający około 1 tygodnia, a następnie można wznowić stosowanie dazatynibu.

Zmniejszone dawki dazatynibu powinny sprawić, że pole pod krzywą (AUC) znajdzie się w zakresie obserwowanym bez inhibitorów CYP3A4, jednak nie są dostępne dane kliniczne dotyczące takich zmian dawek u pacjentów stosujących silne inhibitory CYP3A4. Jeśli leczenie dazatynibem nie będzie tolerowane po zmniejszeniu dawki, należy odstawić silny inhibitor CYP3A4 lub przerwać leczenie dazatynibem do momentu odstawienia inhibitora. Po odstawieniu inhibitora wymagany jest okres eliminacji leku trwający około 1 tygodnia, a następnie można zwiększyć dawkę dazatynibu.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie obserwowano u tych pacjentów żadnych klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych zależnych od wieku. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność podczas stosowania dazatynibu (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem dazatynibu u pacjentów z niewydolnością nerek. Ponieważ klirens nerkowy dazatynibu i jego metabolitów wynosi < 4%, u pacjentów z niewydolnością nerek nie należy spodziewać się zmniejszenia całkowitego klirensu ogólnoustrojowego.

Sposób podawania
Dasatinib Stada należy podawać doustnie.
Nie wolno rozkruszać, dzielić lub żuć tabletek powlekanych, aby zachować zgodność dawkowania i zminimalizować ryzyko narażenia skóry na kontakt z lekiem. Tabletki należy połykać w całości. Tabletek powlekanych nie należy rozdrabniać, ponieważ ekspozycja u pacjentów przyjmujących tabletkę w postaci rozdrobnionej jest mniejsza niż u tych, którzy połykają ją w całości. Disatinib Stada w formie proszku do sporządzania zawiesiny doustnej dostępny jest również dla dzieci i młodzieży z ALL Ph+ mających problem z przełykaniem tabletek. Disatinib Stada może być podawany niezależnie od posiłków, przy czym należy gopodawać zawsze o tej samej porze, rano lub wieczorem. Produktu leczniczego Dasatinib Stada nie należy stosować z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w

punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Klinicznie istotne interakcje:
Dazatynib jest substratem i inhibitorem cytochromu P450 (CYP3A4). Dlatego istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 lub takimi, które wpływają na jego aktywność (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i innych produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny, soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i produktów leczniczych, które indukują CYP3A4 (np. deksametazonu, fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu lub preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może znacznie obniżyć ekspozycję na dazatynib, zwiększając potencjalnie ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego u pacjentów otrzymujących dazatynib należy stosować inne, alternatywne produkty lecznicze, o słabszym działaniu indukującym CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratów CYP3A4 może zwiększyć ekspozycję na substrat CYP3A4. Dlatego, należy zachować ostrożność stosując dazatynib równocześnie z substratami CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym, takimi jak astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl lub alkaloidy sporyszu (ergotamina, dihydroergotamina) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i antagonistów receptora H2 (np. famotydyny), inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazolu), lub wodorotlenku glinu/wodorotlenku magnezu może zmniejszyć ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania antagonistów receptora H2 i inhibitorów pompy protonowej, a leki zawierające wodorotlenek glinu/wodorotlenek magnezu powinny być podawane do 2 godzin przed lub w 2 godziny po podaniu dazatynibu (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów
Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu leku ustalono, że pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową (patrz punkt 5.2). Ze względu na ograniczenia tego badania klinicznego zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania dazatynibu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Ważne działania niepożądane
Zahamowanie czynności szpiku kostnego
Stosowanie dazatynibu wiąże się z wystąpieniem niedokrwistości, granulocytopenii oraz małopłytkowości. U dorosłych pacjentów z ALL Ph+ leczonych dazatynibem w monoterapii badanie morfologii krwi z rozmazem (ang. complete blood counts, CBCs) należy przeprowadzać co tydzień w trakcie pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest najczęściej odwracalne i zazwyczaj ustępuje po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki.
U dzieci i młodzieży z ALL Ph+ leczonych dazatynibem w skojarzeniu z chemioterapią badanie CBC należy wykonywać przed rozpoczęciem każdego bloku chemioterapii, a także zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W trakcie konsolidacyjnych bloków chemioterapii badanie CBC należy wykonywać co 2 dni aż do czasu ustąpienia objawów (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Krwawienie
Większość działań niepożądanych dotyczących krwawienia obserwowanych u pacjentów była zazwyczaj związana z małopłytkowością stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.8). Ponadto, badania płytek krwi w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują, że stosowanie dazatynibu wpływa w odwracalny sposób na aktywację płytek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi lub przeciwzakrzepowych.

Zatrzymanie płynów
Dazatynib powoduje retencję płynów.

U pacjentów z objawami wskazującymi na wysięk w jamie opłucnej, takimi jak duszność oraz suchy kaszel, należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. W przypadku wysięku w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. konieczny może być drenaż jamy opłucnej i podanie tlenu. Działania niepożądane związane z retencją płynów były zazwyczaj leczone objawowo, lekami moczopędnymi i krótkimi kursami steroidów (patrz punkty 4.2 i 4.8). U pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie wysięku opłucnowego, duszności, kaszlu, wysięku osierdziowego i zastoinowej niewydolności serca jest bardziej prawdopodobne niż u młodszych pacjentów i dlatego należy ich dokładnie monitorować. U pacjentów z wysiękiem w jamie opłucnej odnotowano również przypadki chłonkotoku (patrz punkt 4.8).

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)
W związku z leczeniem dazatynibem zgłaszano TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) (patrz punkt 4.8). W tych przypadkach TNP było zgłaszane po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad rocznym leczeniu.

Przed rozpoczęciem terapii dazatynibem pacjentów należy badać pod kątem objawów istniejących chorób układu krążenia i chorób płuc. U każdego pacjenta z objawami choroby serca należy wykonać badanie echokardiograficzne na początku leczenia oraz rozważyć jego wykonanie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca lub płuc. U pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia wystąpiła duszność i zmęczenie, należy ocenić czynniki etiologiczne, w tym wysięk w jamie opłucnej, obrzęk płuc, niedokrwistość lub nacieki w płucach. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku niehematologicznych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2) należy zmniejszyć dawkę dazatynibu lub przerwać leczenie podczas przeprowadzania oceny. W przypadku niestwierdzenia innej przyczyny albo braku poprawy po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku należy rozważyć rozpoznanie TNP. Sposób diagnozowania powinien być zgodny z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. W przypadku potwierdzenia TNP, należy na stałe zaprzestać leczenia dazatynibem. Dalszą obserwację należy przeprowadzać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. U pacjentów z TNP leczonych dazatynibem obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po zaprzestaniu leczenia tym lekiem.

Wydłużenie odstępu QT
Z badań *in vitro* wynika, że dazatynib może wydłużać czas repolaryzacji komór serca (odstęp QT) (patrz punkt 5.3). U 865 chorych na białaczkę, leczonych dazatynibem, w badaniach klinicznych II fazy średnia zmiana odcinka QTc w porównaniu z wartościami wyjściowymi, obliczonego zgodnie z wzorem Fridericii (QTcF) wynosiła 4 - 6 ms; górne granice 95% przedziału ufności dla wszystkich średnich zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiły < 7 ms (patrz punkt 4.8).
U 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością na leczenie lub nietolerancją wcześniejszego leczenia imatynibem, którzy otrzymywali dazatynib w badaniach klinicznych zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden z tych pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie QTcF > 500 ms.

U pacjentów, którzy mają wydłużony odstęp QTc lub u których może dojść do jego wydłużenia należy zachować ostrożność podczas stosowania dazatynibu. Pacjenci ci to osoby z hipokalemią lub hipomagnezemią, z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT, pacjenci przyjmujący produkty lecznicze przeciwarytmiczne lub inne produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT, a także osoby leczone dużą dawką skumulowaną antracykliny. Przed podaniem dazatynibu należy uzupełnić niedobór potasu oraz magnezu.

Kardiologiczne działania niepożądane
Dazatynib badano w randomizowanym badaniu klinicznym u 519 pacjentów, obejmującym pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. U pacjentów otrzymujących dazatynib stwierdzono takie niepożądane działania kardiologiczne, jak zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk w jamie osierdzia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT i zawał serca (w tym przypadki zakończone zgonem). Kardiologiczne działania niepożądane występowały dużo częściej u

pacjentów z czynnikami ryzyka lub chorobą serca w wywiadzie. Pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca) lub z chorobą serca w wywiadzie (np. wcześniejsza przezskórna interwencja wieńcowa, udokumentowana choroba naczyń wieńcowych) należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z zaburzeniami czynności serca, takich jak ból w klatce piersiowej, duszność i obfite pocenie się.

Jeśli wystąpią ww. objawy podmiotowe i przedmiotowe, zaleca się aby lekarz przerwał podawanie dazatynibu i rozważył konieczność zastosowania alternatywnego leczenia. Po powrocie do zdrowia, przed wznowieniem podawania dazatynibu należy wykonać ocenę czynnościową. Dazatynib można ponownie włączyć w niezmienionej dawce w przypadku działań niepożądanych łagodnych do umiarkowanych (stopnia ≤ 2), natomiast w przypadku ciężkich działań niepożądanych (stopnia ≥ 3) produkt leczniczy włącza się ponownie w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.2). Pacjentów kontynuujących leczenie należy okresowo badać.

Pacjenci z niewyrównaną lub poważną chorobą układu krążenia nie byli włączani do badań klinicznych.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA)
Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL związane były z mikroangiopatią zakrzepową (TMA), w tym zgłoszenia pojedynczych przypadków dla dazatynibu (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta stosującego dazatynib wyniki badań laboratoryjnych lub klinicznych wskazują na wystąpienie TMA, należy przerwać leczenie dazatynibem i przeprowadzić dokładną ocenę TMA, w tym oznaczenie aktywności ADAMTS13 (ang. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif) i przeciwciał przeciwko ADAMTS13. Nie należy wznawiać leczenia dazatynibem w przypadku zwiększonego miana przeciwciał przeciwko ADAMTS13 w połączeniu z niską aktywnością ADAMTS13.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.
Przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem u pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV. Należy skonsultować się z ekspertem w zakresie chorób wątroby oraz leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) oraz u pacjentów, u których dodatni wynik testu w kierunku zakażenia wirusem HBV zostanie stwierdzony w trakcie leczenia. Nosiciele wirusa HBV wymagający leczenia dazatynibem powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów subiektywnych i obiektywnych aktywnego zakażenia wirusem HBV przez cały okres trwania terapii i przez kilka miesięcy po zakończeniu terapii (patrz punkt 4.8).

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży oceniających stosowanie dazatynibu w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ALL Ph+, po maksymalnie 2 latach leczenia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, dotyczące wzrostu kości i rozwoju, zgłoszono u 1 (0,6%) pacjenta. Była to osteopenia stopnia 1.

Laktoza
Ten produkt leczniczy zawieralaktozę jednowodną
Nie należy stosować tego leku u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie dazatynibu w osoczu
Badania *in vitro* wskazują, że dazatynib jest substratem cytochromu CYP3A4. Jednoczesne stosowanie dazatynibu i produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu,

itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny, soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego nie zaleca się ogólnoustrojowego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib (patrz punkt 4.2).

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że dazatynib w stężeniach istotnych klinicznie wiąże się z białkami osocza w około 96%. Nie wykonano badań oceniających interakcje dazatynibu z innymi produktami leczniczymi wiążącymi się z białkami. Potencjał wypierania i jego kliniczne znaczenie nie są znane.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie dazatynibu w osoczu
W przypadku, gdy dazatynib był podany po uprzednim 8 dniowym podawaniu wieczorem 600 mg ryfampicyny, leku silnie indukującego CYP3A4, wartość pola pod krzywą (AUC) dla dazatynibu zmniejszyło się o 82%. Inne produkty lecznicze powodujące wzrost aktywności CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)) mogą także nasilać metabolizm i obniżać stężenie dazatynibu w osoczu. Dlatego, nie zaleca się jednoczesnego stosowania z dazatynibem produktów leczniczych/substancji silnie indukujących cytochrom CYP3A4. W przypadku pacjentów, u których wskazane jest stosowanie ryfampicyny lub innych leków indukujących cytochrom CYP3A4, należy stosować alternatywne produkty lecznicze o słabszym działaniu indukującym enzymy. Dozwolone jest jednoczesne stosowanie deksametazonu, słabego induktora CYP3A4, z dazatynibem; przewiduje się, że w przypadku jednoczesnego stosowania deksametazonu AUC dla dazatynibu zmniejszy się o około 25%, co prawdopodobnie nie będzie miało znaczenia klinicznego.

Antagoniści receptora histaminowego H2 i inhibitory pompy protonowej
Przewlekłe hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego przez antagonistów receptorów H2 lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może obniżać ekspozycję na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki dazatynibu obniża ekspozycję na dazatynib o 61%. W badaniu na 14 zdrowych ochotnikach, którym podano pojedynczą dawkę 100 mg dazatynibu w 22 godziny po 4-dniowym podawaniu 40 mg omeprazolu w stanie stacjonarnym, stwierdzono obniżenie wartości AUC dla dazatynibu o 43% i wartości Cmax dazatynibu o 42%. U pacjentów leczonych dazatynibem, zamiast stosowania antagonistów receptora H2 lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zobojętniające sok żołądkowy (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy
Z danych nieklinicznych wynika, że rozpuszczalność dazatynibu zależy od pH. Równoczesne podanie wodorotlenku glinu/wodorotlenku magnezu z dazatynibem u zdrowych ochotników obniżało wartość AUC dla pojedynczej dawki dazatynibu o 55%, a wartość Cmax o 58%. Jednakże, w przypadku podawania leków zobojętniających kwas żołądkowy 2 godziny przed dawką jednorazową dazatynibu nie obserwowano żadnych istotnych zmian w stężeniu lub ekspozycji na dazatynib. W związku z tym leki zobojętniające można podawać do 2 godzin przed podaniem lub w 2 godziny po podaniu dazatynibu (patrz punkt 4.4).

Substancje czynne, których stężenie w osoczu może być zmienione przez dazatynib
Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratów CYP3A4 może zwiększyć ekspozycję na substrat CYP3A4. W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, podanie dazatynibu w dawce 100 mg zwiększało ekspozycję na symwastatynę, która jest znanym substratem CYP3A4, przez zwiększenie AUC o 20% oraz Cmax o 37%. Nie można wykluczyć, że działanie to jest silniejsze po wielokrotnym podaniu dazatynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując substraty CYP3A4 o wąskim wskaźniku terapeutycznym (jak np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) u pacjentów otrzymujących dazatynib (patrz punkt 4.4).
Z danych *in vitro* wynika możliwe ryzyko interakcji z substratami CYP2C8, takimi jak glitazony.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Zarówno mężczyźni aktywni seksualnie, jak i kobiety w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża
Na podstawie danych dotyczących stosowania u ludzi istnieje podejrzenie, że dazatynib wywołuje wady wrodzone, w tym wady cewy nerwowej i wywiera szkodliwe działanie farmakologiczne na płód, gdy jest podawany podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
Produktu leczniczego Dasatinib Stada nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne ze względu na stan kliniczny kobiety. W przypadku stosowania produktu Dasatinib Stada w czasie ciąży pacjentka musi być poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią
Dane dotyczące wydzielania dazatynibu w mleku kobiecym lub mleku zwierząt są niewystarczające/ograniczone. Dane fizykochemiczne oraz dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne dotyczące dazatynibu wskazują na wydzielanie z mlekiem kobiecym, w związku z czym nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.
Podczas leczenia produktem Dasatinib Stada należy przerwać karmienie piersią.

Płodność
W badaniach na zwierzętach leczenie dazatynibem nie miało wpływu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3). Lekarze i inni pracownicy ochrony zdrowia powinni udzielić porad pacjentom płci męskiej w odpowiednim wieku na temat możliwego wpływu dazatynibu na płodność, przy czym porady te mogą uwzględniać możliwość oddania nasienia do banku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Dazatynib ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia w trakcie leczenia dazatynibem takich działań niepożądanych jak zawroty głowy lub nieostre widzenie. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Opisane poniżej dane dotyczą ekspozycji na dazatynib stosowany w monoterapii, we wszystkich dawkach ocenianych w badaniach klinicznych (N=2900), w tym u 2388 dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu z ALL Ph+ oraz 188 dzieci i młodzieży.
U dorosłych pacjentów z ALL Ph+, mediana czasu leczenia wynosiła 19,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca). U dorosłych pacjentów z ALL Ph+ mediana czasu leczenia wynosiła 6,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca). Spośród 188 pacjentów w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży mediana czasu leczenia wynosiła 26,3 miesiąca (zakres 0 do 99,6 miesiąca).

U większości pacjentów leczonych dazatynibem występowały w pewnym okresie leczenia działania niepożądane. W ogólnej populacji 2712 pacjentów leczonych dazatynibem, u 520 (19%) pacjentów wystąpiły działania prowadzące do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dazatynibu oraz po wprowadzeniu do obrotu wystąpiły następujące działania niepożądane, z wyłączeniem nieprawidłowości w wynikach badań

laboratoryjnych, (***Tabela 3***). Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono następująco: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu).
W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najlżejszych.

Tabela 3: Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, nieokreślone)
Często	zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem opryszczki (w tym zakażenia cytomegalowirusem; CMV), zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica (w tym niezbyt często przypadki zakończone zgonem)
Częstość nieznana	reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	mielosupresja (w tym niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość
Często	gorączka neutropeniczna
Niezbyt często	powiększenie węzłów chłonnych, limfopenia
Rzadko	wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego
Zaburzenia układu odpornościowego	
Niezbyt często	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	niedoczynność tarczycy
Rzadko	nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	zaburzenia łaknienia[a], hiperurykemia
Niezbyt często	zespól rozpadu guza, odwodnienie, hipoalbuminemia, hipercholesterolemia
Rzadko	cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	
Często	depresja, bezsenność
Niezbyt często	lęk, stan splątania, niestabilność emocjonalna, obniżenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność
Niezbyt często	krwawienie do OUN*[b], omdlenie, drżenia, niepamięć, zaburzenia równowagi
Rzadko	epizody naczyniowo-mózgowe, przemijające napady niedokrwienne, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII, demencja, ataksja
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, nieostre widzenie i obniżenie ostrości wzroku), suchość oczu
Niezbyt często	upośledzenie widzenia, zapalenie spojówek, światłowstręt, nasilone łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	szumy uszne
Niezbyt często	utrata słuchu, zawroty głowy
Zaburzenia kardiologiczne	
Często	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca*[c], wysięk w jamie osierdzia*, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca
Niezbyt często	zawał serca (w niektórych przypadkach zakończony zgonem)*, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG*, zapalenie osierdzia, arytmia, komorowe zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca, nieprawidłowości załamka T w zapisie EKG, wzrost aktywności troponiny
Rzadko	serce płucne, zapalenia mięśnia serca, ostry zespól wieńcowy, zatrzymanie krążenia, wydłużenie odstępu PR w zapisie EKG, choroba wieńcowa, zapalenie opłucnej i osierdzia
Częstość nieznana	migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Krwotok*[d]
Często	nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca

Niezbyt często	niedociśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył
Rzadko	zakrzepica żył głębokich, zatorowość, sinica marmurkowata
Częstość nieznana	mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	wysięk w jamie opłucnej*, duszność
Często	obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc, kaszel
Niezbyt często	tętnicze nadciśnienie płucne, skurcz oskrzeli, astma, chłonkotok*
Rzadko	zatorowość płucna, ostry zespól zaburzeń oddychania
Częstość nieznana	choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
Często	krwawienie z przewodu pokarmowego*, zapalenie okrężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej
Niezbyt często	zapalenie trzustki (w tym ostre zapalenie trzustki), owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, dysfagia, choroba refluksowa przełyku
Rzadko	gastroenteropatia związana z utratą białka, niedrożność jelit, przetoka odbytu
Częstość nieznana	śmiertelne krwawienie z przewodu pokarmowego*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, cholestaza
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka skórna[e]
Często	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
Niezbyt często	neutrofilowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespól erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, zaburzenia dotyczące włosów
Rzadko	leukoklastyczne zapalenie naczyń, zwłóknienie skóry
Częstość nieznana	zespół Stevensa-Johnsona[f]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	ból mięśniowo-szkieletowy[g]
Często	bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni
Niezbyt często	rabdomioliza, martwica kości, zapalenie mięśni, zapalenie ścięgien, zapalenie stawów
Rzadko	opóźnienie zrastania się nasad kości[h] , opóźnienie wzrostu[h]
Zaburzenia czynności nerek i układu moczowego	
Niezbyt często	zaburzenie czynności nerek (w tym niewydolność nerek), częste oddawanie moczu, białkomocz
Częstość nieznana	zespół nerczycowy
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy:	
Rzadko	aborcja
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	obrzęk obwodowy[i], zmęczenie, gorączka, obrzęk twarzy[j]
Często	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony[*k], dreszcze
Niezbyt często	złe samopoczucie, inne obrzęki powierzchowne[l]
Rzadko	zaburzenia chodu
Badania diagnostyczne	
Często	spadek masy ciała, wzrost masy ciała
Niezbyt często	wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	stłuczenia

[a] W tym zmniejszenie apetytu, wczesne uczucie sytości, zwiększenie apetytu.

[b] W tym krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadtwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podtwardówkowy i krwotok podtwardówkowy.

[c] W tym wzrost stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego, zaburzenia czynności komór, zaburzenie czynności lewej komory, zaburzenie czynności prawej komory, niewydolność serca, ostra niewydolność serca, przewlekła niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomiopatia zastoinowa, niedomoga rozkurczowa, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa, niewydolność lewej komory,

niewydolność prawej komory, zmniejszona kurczliwość komór.
[d] Z wyjątkiem krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień w OUN; te działania niepożądane wymieniono odpowiednio w punktach „Zaburzenia żołądka i jelit" i „Zaburzeniach układu nerwowego".
[e] W tym wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszczająca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, potówki, łuszczyca krostkowa, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczanie się skóry, podrażnienie skóry, toksyczne wykwity skórne, pokrzywka pęcherzykowa i wysypka wskazująca na zapalenie naczyń.
[f] Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona. Nie można było ustalić, czy te śluzówkowo-skórne działania niepożądane były bezpośrednio związane z dazatynibem czy z produktami leczniczymi stosowanymi jednocześnie.
[g] W trakcie leczenia lub po jego przerwaniu odnotowano ból mięśniowo-szkieletowy
[h] W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży częstość występowania odnotowana jako często
[i] Obrzęk opadowy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy.
[j] Obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk warg, obrzęk plamki, obrzęk ust, obrzęk oczodołu, obrzęk okołooczodołowy, opuchnięcie twarzy.
[k] Przeciążenie płynami, zatrzymanie płynów, obrzęki w przewodzie pokarmowym, obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk z powodu choroby serca, wysięk okołonerkowy, obrzęk pozabiegowy, obrzęk trzewny.
[l] Opuchnięcie narządów płciowych, obrzęk w miejscu nacięcia, obrzęk narządów płciowych, obrzęk prącia, opuchnięcie prącia, obrzęk moszny, opuchnięcie skóry, opuchnięcie jądra, opuchnięcie sromu i pochwy.
[*] Dodatkowe dane znajdują się w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych".

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie czynności szpiku kostnego
Stosowanie dazatynibu wiąże się z wystąpieniem niedokrwistości, granulocytopenii oraz małopłytkowości.

Krwawienie
U pacjentów przyjmujących dazatynib zgłoszono działania niepożądane związane z krwawieniem po stosowanym leczeniu, począwszy od wybroczyn i krwawienia z nosa po krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4).

Zatrzymanie płynów
Różne działania niepożądane, takie jak wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk w jamie osierdzia z obrzękiem powierzchownym lub bez takiego obrzęku, można określić łącznie jako „zatrzymanie płynów". W badaniu po co najmniej 60 miesiącach obserwacji, działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów po leczeniu dazatynibem obejmowały wysięk w jamie opłucnej (28%), obrzęki powierzchowne (14%), nadciśnienie płucne (5%), obrzęk uogólniony (4%) i wysięk w jamie osierdzia (4%). Zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca i obrzęk płuc odnotowano u < 2% pacjentów.
Skumulowana w czasie częstość występowania wysięku w jamie opłucnej (dowolnego stopnia) u pacjentów leczonych dazatynibem wynosiła 10% po 12 miesiącach, 14% po 24 miesiącach, 19% po 36 miesiącach, 24% po 48 miesiącach i 28% po 60 miesiącach. Nawrotowy wysięk opłucnowy wystąpił łącznie u 46 pacjentów leczonych dazatynibem. U siedemnastu pacjentów wystąpiły 2 osobne działania niepożądane, u 6 - 3 działania niepożądane, u 18 - od 4 do 8 działań niepożądanych, a u 5 > 8 epizodów wysięku opłucnowego.
Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego stopnia 1. lub 2. wynosiła 114 tygodni (zakres: 4 do 299 tygodni). Wysięk opłucnowy związany z dazatynibem oceniono jako ciężki (stopnia 3. lub 4.) u mniej niż 10% pacjentów z wysiękiem opłucnowym.
Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego stopnia ≥ 3 wynosiła 175 tygodni (zakres: 114 do 274 tygodni). Mediana czasu trwania związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) wynosiła 283 dni (około 40 tygodni).

Wysięk opłucnowy był zazwyczaj odwracalny i ustępował po odstawieniu dazatynibu i zastosowaniu diuretyków lub innych odpowiednich metod leczenia wspomagającego (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Wśród pacjentów leczonych dazatynibem, u których wystąpił związany z lekiem wysięk opłucnowy (n=73), u 45 (62%) przerwano podawanie leku, a u 30 (41%) obniżono jego dawkę. Dodatkowo 34 (47%) pacjentów otrzymało diuretyki, 23 (32%) otrzymało kortykosteroidy, a 20 (27%) otrzymało

zarówno kortykosteroidy, jak i diuretyki. U 9 (12%) pacjentów wykonano terapeutyczny drenaż jamy opłucnej.
Sześć procent pacjentów leczonych dazatynibem przerwało leczenie z powodu związanego z lekiem wysięku opłucnowego. Wysięk opłucnowy nie miał niekorzystnego wpływu na zdolność pacjentów do uzyskania odpowiedzi. Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem opłucnowym u 96% uzyskano odpowiedź cCCyR, u 82% - MMR, a u 50% osiągnięto odpowiedź MR4.5 pomimo przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki.

U pacjentów z wysiękiem w jamie opłucnej odnotowano przypadki chłonkotoku. Niektóre przypadki chłonkotoku ustąpiły po odstawieniu dazatynibu, przerwaniu stosowania lub po zmniejszeniu dawki, niemniej jednak większość przypadków wymagała dodatkowego leczenia.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)
W związku z leczeniem dazatynibem zgłaszano TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca). W tych przypadkach TNP było zgłaszane po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad rocznym leczeniu. Pacjenci, u których zgłaszano występowanie TNP podczas leczenia dazatynibem, zwykle przyjmowali inne produkty lecznicze lub występowały u nich choroby współistniejące z podstawową chorobą nowotworową. U pacjentów z TNP obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po zaprzestaniu leczenia dazatynibem.

Wydłużenie odstępu QT
W 5 badaniach klinicznych II fazy u pacjentów z opornością na wcześniejsze leczenie imatynibem lub nietolerancją tego leczenia, kilkakrotne zapisy EKG wykonywane w wyznaczonych z góry punktach czasowych przed przystąpieniem do leczenia i w jego trakcie wykonano u 865 pacjentów otrzymujących dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Wyniki badań EKG odczytywano centralnie. Obliczając długość odstępu QT stosowano poprawkę, uwzględniającą częstość rytmu serca, zgodnie ze wzorem Fridericii. We wszystkich punktach czasowych w 8. dniu od rozpoczęcia podawania leku, średnia zmiana odstępu QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 4-6 ms, przy górnej granicy 95% przedziału ufności < 7 ms. U 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością na leczenie lub nietolerancją wcześniejszego leczenia imatynibem, którzy otrzymywali dazatynib w badaniach klinicznych zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie odstępu QTcF > 500 ms (patrz punkt 4.4).

Kardiologiczne działania niepożądane
Pacjentów z czynnikami ryzyka lub z chorobą serca w wywiadzie należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca oraz należy ich w odpowiedni sposób oceniać i leczyć (patrz punkt 4.4).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania mediana czasu leczenia wynosiła 3 miesiące dla pacjentów z ALL Ph+. Wybrane działania niepożądane, które zgłaszano po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej 140 mg raz na dobę przedstawiono w ***Tabeli 4***. Oceniano również schemat dawkowania 70 mg dwa razy na dobę. Schemat dawkowania 140 mg raz na dobę miał profil skuteczności porównywalny ze schematem dawkowania 70 mg dwa razy na dobę, lecz z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

Tabela 4: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania

	140 mg raz na dobę n = 304	
	Wszystkie stopnie	**Stopień 3/4**
Termin preferowany	**Procent (%) pacjentów**	

Biegunka	**28**	**3**
Zatrzymanie płynów	**33**	**7**
Obrzęk powierzchowny	15	< 1
Wysięk w opłucnej	20	6
Obrzęk uogólniony	2	0
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca[b]	1	0
Wysięk w osierdziu	2	1
Obrzęk płuc	1	1
Krwotok	**23**	**8**
Krwawienie z przewodu pokarmowego	8	6

[a] Wyniki badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania w populacji stosującej zalecaną dawkę początkową 140 mg raz na dobę (n=304) w 2-letnim okresie końcowej obserwacji.
[b] W tym zaburzenia czynności komór, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomiopatia zastoinowa, niedomoga rozkurczowa, obniżenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa.

Ponadto, przeprowadzono dwa badania w grupie 161 u dzieci i młodzieży z ALL Ph+, którym podawano dazatynib w skojarzeniu z chemioterapią. W badaniu głównym wzięło udział 106 dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali dazatynib w skojarzeniu z chemioterapią w sposób ciągły. W badaniu wspomagającym wzięło udział 55 dzieci i młodzieży, z czego 35 pacjentów otrzymywało dazatynib w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie leczenia przerywanego (dwa tygodnie leczenia, a następnie jeden do dwóch tygodni bez leczenia), a 20 pacjentów otrzymywało dazatynib w skojarzeniu z chemioterapią w sposób ciągły. W grupie 126 dzieci i młodzieży z ALL Ph+ leczonych dazatynibem w sposób ciągły, mediana czasu leczenia wynosiła 23,6 miesiąca (zakres 1,4 do 33 miesięcy).

U 2 (1,6%) ze 126 dzieci i młodzieży z ALL Ph+ leczonych w sposób ciągły wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W Tabeli 5. wymieniono działania niepożądane występujące w tych dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z częstością ≥10% u pacjentów leczonych w sposób ciągły. Warto zauważyć, że wysięk opłucnowy odnotowano u 7 (5,6%) pacjentów w tej grupie i dlatego też nie został ujęty w tabeli.

Tabela 5: Działania niepożądane odnotowane u ≥10% dzieci i młodzieży z ALL Ph+ leczonych dazatynibem w sposób ciągły w skojarzeniu z chemioterapią **(N=126)[a]**

	Odsetek pacjentów (%)	
Działanie niepożądane	**Wszystkie stopnie**	**Stopień ¾**
Neutropenia z gorączką	27.0	26.2
Nudności	20.6	5.6
Wymioty	20.6	4.8
Ból brzucha	14.3	3.2
Biegunka	12.7	4.8
Gorączka	12.7	5.6
Ból głowy	11.1	4.8
Zmniejszone łaknienie	10.3	4.8
Zmęczenie	10.3	0

[a] W badaniu głównym łącznie 24 ze 106 pacjentów stosowało proszek do sporządzania zawiesiny doustnej przynajmniej raz, z czego 8 pacjentów stosowało wyłącznie proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Badania hematologiczne
W badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących dazatynib stwierdzono następujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.:

neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość.

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego stopnia 3. lub 4., powrót wartości morfotycznych krwi do normy następował w większości przypadków po krótkim okresie wstrzymania podawania i (lub) obniżenia dawki. W przypadku 5% pacjentów konieczne było trwałe zakończenie podawania. Większość pacjentów kontynuowała leczenie bez nawrotu objawów supresji szpiku kostnego.

Parametry biochemiczne
W badaniu, hipofosfatemię stopnia 3. lub 4. stwierdzono u 4% pacjentów otrzymujących dazatynib, a zwiększenie aktywności transaminaz oraz stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. stwierdzono u ≤ 1% pacjentów po co najmniej 12 miesiącach obserwacji. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny odsetek występowania hipofosfatemii stopnia 3. lub 4. wynosił 7%, podwyższonego stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. wynosił 1%, a wzrostu aktywności transaminaz stopnia 3. lub 4. pozostał na poziomie 1%.
Nie zaprzestano leczenia dazatynibem z powodu zaburzeń tych biochemicznych parametrów laboratoryjnych.

2-letni okres obserwacji
Podwyższoną aktywność aminotransferaz lub wzrost stężenia bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano z częstością występowania - 1 do 7% u pacjentów z ALL Ph+. Zazwyczaj ustępowało to po obniżeniu dawki leku lub przerwaniu leczenia. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w ALL Ph+, podwyższoną aktywność aminotransferaz lub wzrost stężenia bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u 1% do 5% pacjentów w grupach badanych.

U około 5% pacjentów leczonych dazatynibem, u których wyjściowe stężenie wapnia w surowicy krwi było prawidłowe, w którymś momencie leczenia występowała przemijająca hipokalcemia stopnia 3. lub 4. W przeważającej większości przypadków nie obserwowano związku pomiędzy obniżeniem stężenia wapnia a objawami klinicznymi. U pacjentów z hipokalcemią stopnia 3. lub 4. uzyskiwano zazwyczaj prawidłowe stężenie wapnia po doustnej suplementacji wapniem.
Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3. i 4. obserwowano u pacjentów z ALL Ph+.

Dzieci i młodzież
Profil bezpieczeństwa dazatynibu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci i młodzieży z ALL Ph+ był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa dazatynibu u dorosłych oraz oczekiwanymi działaniami związanymi z chemioterapią, z wyjątkiem niższego odsetka przypadków wysięku opłucnowego u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych.

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z ALL częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zgodna ze znanym profilem parametrów laboratoryjnych u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką stosujących chemioterapię zasadniczą.

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>
Chociaż profil bezpieczeństwa dazatynibu u osób w podeszłym wieku i w populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych bardziej prawdopodobne było wystąpienie zarówno częściej obserwowanych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, wysięk opłucnowy, duszność, kaszel, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, zaburzenia apetytu, jak i rzadziej obserwowanych działań niepożądanych, takich jak wzdęcia, zawroty głowy, wysięk osierdziowy, zastoinowa niewydolność serca oraz spadek masy ciała, dlatego należy ich dokładnie monitorować (patrz punkt 4.4).

<u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u>
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301
Fax: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu leczniczego Dasatinib Stada w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Największe przedawkowanie - 280 mg na dobę przez jeden tydzień - opisano u dwóch pacjentów i u obu stwierdzono istotne obniżenie liczby płytek krwi. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), pacjenci, którzy przyjmują dawkę większą niż zalecana powinni być ściśle monitorowani w kierunku mielosupresji i należy u nich wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01EA02

Mechanizm działania
Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC, równocześnie hamując też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

In vitro, dazatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej jak i opornej na imatynib. Badania przedkliniczne wskazują, że dazatynib może przełamać oporność na imatynib wynikającą ze zwiększonej ekspresji BCR-ABL, z mutacji domeny kinazy BCR-ABL, aktywacji alternatywnych dróg sygnalizacyjnych angażujących kinazy rodziny SRC (LYN, HCK) oraz nadekspresję genu determinującego oporność wielolekową. Dodatkowo, dazatynib hamuje kinazy rodziny SRC w stężeniach subnanomolarnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
W badaniach I fazy uzyskano odpowiedź hematologiczną i cytogenetyczną w ALL Ph+ u pierwszych pacjentów, którzy byli leczeni i obserwowani przez okres do 27 miesięcy. Odpowiedź była trwała w przypadku ALL Ph+.

Skuteczność dazatynibu oceniano na podstawie odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych. Trwałość odpowiedzi i oszacowany wskaźnik przeżycia dostarcza dodatkowych dowodów klinicznej skuteczności dazatynibu.

W sumie badaniami klinicznymi objęto 2712 pacjentów, 23% spośród nich stanowili pacjenci w wieku ≥ 65 lat, a 5% w wieku ≥ 75 lat.

ALL Ph+
U pacjentów m.in. z ALL Ph+ wykazujących oporność na wcześniejsze leczenie imatynibem lub nietolerancję przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. 46 pacjentów z ALL Ph+ otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (44 z opornością oraz 2 z brakiem tolerancji imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wyniosła 18 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiąca, przy czym 7% pacjentów było w tym czasie leczonych przez okres > 24 miesięcy. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 52% (oceniony u wszystkich leczonych pacjentów z CCyR). Inne wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. Warto zauważyć, że szybko osiągano dużą

odpowiedź hematologiczną (MaHR) (w ciągu 55 dni od pierwszej dawki dazatynibu dla pacjentów z ALL Ph+).

Tabela 6: Skuteczność w badaniach II fazy z jednym ramieniem dazatynibu[a]

	ALL Ph+ (n= 46)
Częstość odpowiedzi hematologicznych[b] (%)	
MaHR (95% CI)	**41% (27-57)**
CHR (95% CI)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	7% (1-18)
Czas trwania MaHR (%; ocena metodą Kaplana-Meiera)	
1 rok	32% (8-56)
2 lata	24% (2-47)
Odpowiedź cytogenetyczna[c] (%)	
MCyR (95% CI)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (39-69)
Przeżycie (%; ocena metodą Kaplana-Meiera)	
Przeżycie wolne od	
1 rok	21% (9-34)
2 lata	12% (2-23)
Łącznie	
1 rok	35% (20-51)
2 lata	31% (16-47)

Dane zebrane w tej tabeli pochodzą z badań, w których dawka początkowa produktu leczniczego wynosiła 70 mg dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa - patrz punkt 4.2.
[a] Wyniki zebrane dla pierwszorzędowych punktów końcowych zostały pogrubione.
[b] Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi potwierdzone po 4 tygodniach): Duża odpowiedź hematologiczna (*MaHR - Major hematologie response*) = całkowita odpowiedź hematologiczna (*CHR - complete haematologic response*) + brak objawów białaczki (*NEL - no evidence of leukemia*).
CHR (ALL Ph+): Leukocyty (WBC) ≤ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, ANC ≥ 1000/mm^3 płytki krwi ≥ 100000/mm^3, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, < 20% granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.
NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm^3 i < 1000/mm^3, lub płytki krwi ≥ 20000/mm^3 i ≤ 100000/mm^3.
[c] Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa (> 0%-35%). MCyR (0%-35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.
n/a = nie dotyczy; CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

Wyniki u pacjentów z przeszczepem szpiku po leczeniu dazatynibem nie zostały w pełni ocenione.

Badanie kliniczne III fazy u pacjentów m.in. z ALL Ph+, opornych na imatynib lub nietolerujących tego produktu leczniczego

Wykonano randomizowane, otwarte badania oceniające skuteczność dazatynibu podawanego raz na dobę w porównaniu do dazatynibu podawanego dwa razy na dobę. Poniżej opisane wyniki pochodzą z co najmniej 2-letniej i 7-letniej obserwacji od rozpoczęcia leczenia dazatynibem.

W badaniu m.in. ALL Ph+ głównym punktem końcowym była odpowiedź MaHR. Całkowitą liczbę 611 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej dazatynib w dawce 140 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej ten lek w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła około 6 miesięcy (zakres 0,03-31 miesięcy).

Dla głównego punktu końcowego skuteczność podawania raz na dobę była porównywalna (non-inferiority) do skuteczności leku podawanego dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; z 95% przedziałem ufności [-7,1 % - 8,7 %]), jednakże przy zastosowaniu schematu dawkowania 140 mg raz na dobę wykazano zwiększone bezpieczeństwo i tolerancję leczenia. Odsetki odpowiedzi zebrano w ***Tabeli 7.***

Tabela 7: Skuteczność dazatynibu w badaniach III fazy dotyczących optymalizacji dawkowania: ALL Ph+ (wyniki po 2 latach)[a]

	ALL Ph+ (n= 40)
MaHR[b]	38%
(95% CI)	(23-54)
CHR[b]	33%
(95% CI)	(19-49)
NEL[b]	5%
(95% CI)	(1-17)
MCyR[c]	70%
(95% CI)	(54-83)
CCyR	50%
(95% CI)	(34-66)

[a] Wyniki odnotowane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej 140 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).
[b] Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi potwierdzone po 4 tygodniach): Duża odpowiedź hematologiczna (*MaHR - Major hematologie response*):
= całkowita odpowiedź hematologiczna (*CHR - complete haematologic response*) + brak objawów białaczki (NEL - no evidence of leukemia).
CHR: Leukocyty (WBC) ≤ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, ANC ≥ 1000/mm^3 płytki krwi ≥ 100 000/mm^3, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, < 20% granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.
NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm^3 i < 1000/mm^3, lub płytki krwi ≥ 20000/mm^3 i ≤ 100000/mm^3.
[c] MCyR obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą (0% metafaz Ph+) jak i częściową (> 0%-35%).
CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

U pacjentów z ALL Ph+ leczonych schematem 140 mg raz na dobę mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy, mediana PFS wynosiła 4 miesiące, a mediana przeżycia całkowitego - 7 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z ALL
Skuteczność dazatynibu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniu głównym z udziałem dzieci powyżej jednego roku życia i młodzieży z nowo rozpoznaną ALL Ph+.

W tym wieloośrodkowym badaniu II fazy, z historyczną grupą kontrolną oceniano dazatynib podawany w uzupełnieniu do chemioterapii standardowej; 106 dzieciom i młodzieży z nowo rozpoznaną ALL Ph+, z czego 104 pacjentów miało potwierdzoną ALL Ph+; podawano dazatynib w dawce dobowej 60 mg/m2 w sposób ciągły przez maksymalnie 24 miesiące, w skojarzeniu z chemioterapią. Osiemdziesięciu dwóch pacjentów otrzymywało wyłącznie dazatynib w postaci tabletek, a 24 pacjentów przynajmniej raz przyjęło dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, z czego 8 pacjentów stosowało wyłącznie dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Schemat chemioterapii podstawowej był taki sam jak w badaniu AIEOP-BFM ALL 2000 (protokół standardowej chemioterapii wielolekowej). Głównym punktem końcowym do oceny skuteczności był odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS), który wynosił 65,5% (55,5; 73,7).

Odsetek ujemnych wyników badania w kierunku minimalnej choroby resztkowej (ang, minimal residual disease, MRD) oceniany na podstawie rearanżacji genów Ig/TCR wyniósł 71,7% do końca konsolidacji u wszystkich leczonych pacjentów. Kiedy odsetek ten określono u 85 pacjentów z możliwymi do oceny wynikami badania Ig/TCR, jego szacunkowa wartość wyniosła 89,4%. Odsetek ujemnych wyników badania w kierunku minimalnej choroby resztkowej na koniec indukcji i konsolidacji mierzony metodą

cytometrii przepływowej wyniósł odpowiednio 66,0% i 84,0%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne dazatynibu oceniano w grupie 229 zdrowych dorosłych ochotników oraz w grupie 84 pacjentów.

Wchłanianie
Dazatynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym u pacjentów; stężenie maksymalne osiąga po 0,5-3 godzinach. Po podaniu doustnym, wzrost średniej ekspozycji (AUCt) jest w przybliżeniu proporcjonalny do wzrostu dawki, w zakresie dawek od 25 mg do 120 mg dwa razy na dobę. Średni końcowy okres półtrwania dazatynibu u pacjentów wynosił w przybliżeniu 5-6 godzin.

Dane uzyskane u zdrowych ochotników po podaniu jednorazowej dawki 100 mg dazatynibu w 30 minut po posiłku bogatotłuszczowym wykazały 14% wzrost średniej wartości AUC dla dazatynibu. Ubogotłuszczowy posiłek spożyty 30 minut przed podaniem dazatynibu powodował wzrost średniej wartości AUC dla dazatynibu o 21%. Obserwowany wpływ pożywienia nie zmienia ekspozycji w sposób klinicznie istotny.

Dystrybucja
Dazatynib charakteryzuje się dużą pozorną objętością dystrybucji u pacjentów (2505 l), współczynnik zmienności (CV% 93%) co wskazuje, że produkt ten jest szeroko rozprowadzany w przestrzeni pozanaczyniowej. Z badań *in vitro* wynika, że dazatynib w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z białkami osocza w przybliżeniu w 96%.

Metabolizm
U ludzi dazatynib jest w znacznym stopniu metabolizowany, z udziałem licznych enzymów. Po podaniu zdrowym ochotnikom 100 mg dazatynibu znakowanego węglem ^{14}C, dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 29% radioaktywności krążącej w osoczu. Stężenia metabolitów w osoczu oraz ich aktywność oznaczana *in vitro* wskazują, że metabolity nie mogą odgrywać istotnej roli w obserwowanych właściwościach farmakologicznych dazatynibu. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm dazatynibu jest CYP3A4.

Eliminacja
Średni końcowy okres półtrwania dazatynibu wynosi 3 godziny do 5 godzin. Średni pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 363,8 l/godz. (CV% 81,3%).
Dazatynib wydalany jest w przeważającej części z kałem, głównie w postaci metabolitów. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki dazatynibu znakowanego węglem ^{14}C około 89% tej dawki zostało wydalone w ciągu 10 dni, przy 4% radioaktywności stwierdzanej w moczu i 85% stwierdzanej w kale. Dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 0,1% całości wydalanej z moczem i 19% całości wydalanej w kale, przy czym pozostałą część stanowiły metabolity.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek
Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dazatynibu po podaniu jednorazowym oceniono u 8 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którym podano dawkę 50 mg oraz u 5 osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, którym podawano dawkę 20 mg i porównywano z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami, którym podano dawkę 70 mg dazatynibu. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby średnie wartości Cmax i AUC dla dazatynibu, skorygowane do dawki 70 mg, były odpowiednio o 47% i 8% niższe. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby średnie wartości Cmax i AUC dla dazatynibu, skorygowane do dawki 70 mg, były odpowiednio o 43% i 28% niższe (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dazatynib i jego metabolity są w znikomym stopniu wydalane przez nerki.

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę dazatynibu oceniano u 104 dzieci i młodzieży z białaczką lub guzami litymi (72 z nich

otrzymywało produkt w postaci tabletek, a 32 w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej).

Farmakokinetykę dazatynibu w postaci tabletek oceniano u 72 dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką lub z guzami litymi. Lek podawano w dawkach doustnych od 60 do 120 mg/m^2 raz na dobę i od 50 do 110 mg/m^2 dwa razy na dobę. Połączono dane z dwóch badań, które wykazały, że dazatynib był szybko wchłaniany. Średnią wartość T_{max} obserwowano po upływie od 0,5 do 6 godzin, a średni czas półtrwania wynosił od 2 do 5 godzin w przypadku wszystkich poziomów dawkowania i wszystkich grup wiekowych. Farmakokinetyka dazatynibu była proporcjonalna do dawki, stwierdzono zależne od dawki zwiększenie ekspozycji u dzieci i młodzieży. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących farmakokinetyki dazatynibu pomiędzy dziećmi a młodzieżą. Średnia geometryczna wartości C_{max}, AUC (0-T) i AUC (INF) znormalizowanych względem dawki dazatynibu okazała się podobna u dzieci i młodzieży po zastosowaniu różnych poziomów dawkowania. Na podstawie symulacji opartej na modelu farmakokinetyki populacyjnej przewidziano, że zalecane dawkowanie zależne od przedziałów masy ciała, opisane dla tabletek w punkcie 4.2, powinno zapewnić podobną ekspozycję, jak dawka tabletek wynosząca 60 mg/m^2. Dane te należy wziąć pod uwagę, jeśli u pacjentów planuje się zmianę z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej lub odwrotnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa stosowania dazatynibu oceniano w nieklinicznych badaniach *in vitro* oraz *in vivo* przeprowadzonych na myszach, szczurach, małpach oraz królikach.

Główne działania toksyczne dotyczyły układu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego. U szczurów i małp czynnikiem ograniczającym dawkę była toksyczność dotycząca układu pokarmowego, ponieważ u obu tych gatunków jelito było organem docelowym. U szczurów, zmiany parametrów erytrocytów o nasileniu łagodnym do umiarkowanego towarzyszyły zmianom w obrębie szpiku kostnego; podobne zmiany, lecz z mniejszą częstością, obserwowano u małp. Toksyczność dotycząca układu limfatycznego obejmowała u szczurów obniżenie liczby limfocytów w węzłach chłonnych, śledzionie oraz grasicy i zmniejszeniu się masy organów limfatycznych. Zmiany dotyczące układu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego były odwracalne i ustępowały po zakończeniu leczenia.

Zmiany w nerkach obserwowane u małp leczonych przez okres do 9 miesięcy ograniczały się do nasilenia śródmiąższowej mineralizacji nerek. W badaniu przeprowadzonym na małpach, w którym oceniano ostrą toksyczność, po doustnym podaniu pojedynczej dawki leku wystąpił krwotok skórny. Podobnych objawów nie obserwowano ani w badaniach przeprowadzonych na małpach ani na szczurach, w których podawano wielokrotne dawki leku. U szczurów, dazatynib hamował agregację płytek krwi *in vitro* i wydłużał czas krwawienia z naskórka *in vivo,* lecz nie powodował samoistnych krwotoków.

Działanie dazatynibu na kanał potasowy hERG oraz na włókna Purkinjego stwierdzone w badaniach *in vitro* wskazuje na możliwość wydłużania czasu repolaryzacji komór (odstęp QT). Jednakże, w badaniu przeprowadzonym *in vivo* po podaniu jednorazowej dawki dazatynibu małpom, z zachowanym stanem świadomości, u których metodą telemetryczną uzyskiwano zapis EKG, nie stwierdzono zmian odstępu QT ani innych zmian w zapisie EKG.

Nie wykazano mutagenności dazatynibu w badaniach przeprowadzonych *in vitro* na komórkach bakteryjnych (test Amesa). Nie wykazano także genotoksyczności dazatynibu w teście mikrojądrowym przeprowadzonym *in vivo* u szczurów. Dazatynib wywierał *in vitro* działanie klastogenne na dzielące się komórki jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary, CHO*).

Dazatynib nie wpływał na płodność samców i samic w standardowych badaniach płodności i rozwoju wczesnopłodowego u szczurów, ale w dawkach podobnych do stosowanych u ludzi, indukował obumieranie płodów. W badaniach dotyczących rozwoju embrionalno-płodowego, dazatynib powodował również obumieranie embrionów oraz związaną z tym mniejszą liczebność miotów u szczurów, jak też zmiany kośćca płodu u szczurów i u królików. Zmiany te występowały po dawkach, które nie powodowały toksyczności u matek wskazując, że dazatynib wykazuje selektywną toksyczność

w okresie od implantacji do zakończenia organogenezy.

U myszy dazatynib powodował immunosupresję, która była zależna od dawki i którą można było skutecznie kontrolować obniżając dawkę produktu leczniczego i (lub) zmieniając schemat dawkowania. Dazatynib wykazywał działanie fototoksyczne w badaniach przeprowadzonych *in vitro* na mysich fibroblastach, w których oceniano fototoksyczność w oparciu o wychwyt neutralnego promieniowania czerwonego. Stwierdzono, że dazatynib nie ma działania fototoksycznego *in vivo* po jednorazowym podaniu samicom bezwłosych myszy dawek powodujących ekspozycję do 3 razy większą niż ekspozycja występująca u ludzi po podaniu zalecanych dawek leczniczych (na podstawie AUC).
W dwuletnim badaniu oceniającym rakotwórczość dazatynib podawano doustnie szczurom w dawkach 0,3; 1 i 3 mg/kg/dobę. Zastosowanie największej dawki było związane z poziomem ekspozycji w osoczu (AUC) zasadniczo równoważnym ekspozycji u ludzi podczas stosowania dawki początkowej z zalecanego zakresu, wynoszącego od 100 mg do 140 mg na dobę. Zaobserwowano statystycznie istotny wzrost łącznej częstości występowania raka płaskonabłonkowego oraz brodawczaków w macicy i szyjce macicy u samic otrzymujących duże dawki, a także gruczolaka prostaty u samców otrzymujących małe dawki. Znaczenie wyników badań rakotwórczości prowadzonych na szczurach dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Glicerolu monostearynian
Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dasatinib Stada, 20 mg, 50 mg, 70 mg,tabletki powlekane:
Blistry jednodawkowe z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC.
Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i plastikowym pojemnikiem (HDPE) zawierającym środek pochłaniający wilgoć (żel krzemionkowy).

Pudełko tekturowe zawierające 60 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 60 tabletkami powlekanymi.

Dasatinib Stada, 80 mg 100 mg, 140 mg, tabletki powlekane
Blistry jednodawkowe z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC.
Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i plastikowym pojemnikiem (HDPE) zawierającym środek pochłaniający wilgoć (żel krzemionkowy).

Pudełko tekturowe zawierające 30 x 1, 60 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.
Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 30 tabletkami powlekanymi.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tabletki powlekane złożone są z rdzenia pokrytego otoczką, która zapobiega narażeniu personelu medycznego na substancje czynną. Jednakże, w przypadku nieumyślnego zgniecenia lub przełamania tabletek powlekanych, personel medyczny powinien nosić jednorazowe rękawice chroniące przed kontaktem z chemioterapeutykami służące do usuwania tabletek w celu zmniejszenia ryzyka narażenia na kontakt ze skórą.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dasatinib Stada, 20 mg, tabletki powlekane: 25149
Dasatinib Stada, 50 mg, tabletki powlekane: 25150
Dasatinib Stada, 70 mg, tabletki powlekane: 25151
Dasatinib Stada, 80 mg, tabletki powlekane: 25152
Dasatinib Stada, 100 mg, tabletki powlekane: 25153
Dasatinib Stada, 140 mg, tabletki powlekane: 25154

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

21.02.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2022