

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dasatinib Sandoz, 20 mg, tabletki powlekane
Dasatinib Sandoz, 50 mg, tabletki powlekane
Dasatinib Sandoz, 80 mg, tabletki powlekane
Dasatinib Sandoz, 100 mg, tabletki powlekane
Dasatinib Sandoz, 140 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dasatinib Sandoz, 20 mg

Jedna tabletka powlekana zawiera 20 mg dazatynibu (*Dasatinibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletka powlekana zawiera 26,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Dasatinib Sandoz, 50 mg

Jedna tabletka powlekana zawiera 50 mg dazatynibu (*Dasatinibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletka powlekana zawiera 65,6 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Dasatinib Sandoz, 80 mg

Jedna tabletka powlekana zawiera 80 mg dazatynibu (*Dasatinibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletka powlekana zawiera 104,9 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Dasatinib Sandoz, 100 mg

Jedna tabletka powlekana zawiera 100 mg dazatynibu (*Dasatinibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletka powlekana zawiera 131,1 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Dasatinib Sandoz, 140 mg

Jedna tabletka powlekana zawiera 140 mg dazatynibu (*Dasatinibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletka powlekana zawiera 183,5 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Dasatinib Sandoz, 20 mg

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 6,1 mm, z wyciśniętym napisem „20” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Dasatinib Sandoz, 50 mg

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane o wymiarach

10,9 mm x 5,8 mm \pm 5%, z wyciśniętym napisem „50” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Dasatinib Sandoz, 80 mg

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, trójkątne tabletki powlekane o wymiarach 10,3 mm x 10,0 mm, z wyciśniętym napisem „80” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Dasatinib Sandoz, 100 mg

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane o wymiarach 14,8 mm x 7,2 mm, z wyciśniętym napisem „100” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Dasatinib Sandoz, 140 mg

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 11,8 mm, z wyciśniętym napisem „140” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Dasatinib Sandoz jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myelogenous leukaemia, CML) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej,
- przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub braku tolerancji wcześniejszej terapii, w tym imatynibem,
- ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Produkt Dasatinib Sandoz jest wskazany w leczeniu dzieci i młodzieży z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (ang. Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in chronic phase, Ph+ CML CP) lub Ph+ CML CP w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem,
- nowo rozpoznaną ALL Ph+ w skojarzeniu z chemioterapią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu białaczki.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie przewlekłej CML wynosi 100 mg raz na dobę.

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML lub w ALL z chromosomem Philadelphia wynosi 140 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (Ph+ CML CP i ALL Ph+)

Dawkowanie u dzieci i młodzieży ustala się w zależności od masy ciała (patrz tabela 1). Dazatynib jest podawany doustnie raz na dobę. Dawkę należy przeliczać co 3 miesiące z uwzględnieniem zmian masy ciała lub częściej, jeśli to konieczne. Nie zaleca się podawania tabletek u pacjentów o masie ciała poniżej 10 kg; dla tych pacjentów może być dostępny proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Zaleca się zwiększenie lub zmniejszenie dawki w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji. Nie ma doświadczenia z zastosowaniem produktu Dasatinib Sandoz u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Dazatynib w postaci tabletek powlekanych i dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej nie są biorównoważne. Pacjenci, którzy nie mogą połykać tabletek i chcieliby zamienić dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej na produkt leczniczy Dasatinib Sandoz lub pacjenci, którzy nie mogą połykać tabletek i chcieliby zamienić tabletki na zawiesinę doustną, mogą to zrobić, pod warunkiem przestrzegania prawidłowych dla danej postaci farmaceutycznej zaleceń dotyczących dawkowania.

W tabeli 1 przedstawiono zalecane początkowe dawkowanie dobowe produktu leczniczego Dasatinib Sandoz u dzieci i młodzieży.

Tabela 1 Dawkowanie produktu leczniczego Dasatinib Sandoz u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP lub ALL Ph+

Masa ciała (kg) ^a	Dawka dobową (mg)
10 kg do <20 kg	40 mg
20 kg do <30 kg	60 mg
30 kg do <45 kg	70 mg
45 kg i więcej	100 mg

^a Nie zaleca się podawania tabletek pacjentom o masie ciała <10 kg (dla tych pacjentów może być dostępny dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej).

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych leczenie dazatynibem u dorosłych z Ph+ CML CP, w fazie akceleracji, z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML lub ALL Ph+ oraz u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP prowadzono do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia przez pacjenta. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu cytogenetycznej lub molekularnej odpowiedzi [w tym pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. complete cytogenetic response, CCyR), większej odpowiedzi molekularnej (ang. major molecular response, MMR) i MR 4.5] na odległe skutki choroby.

W badaniach klinicznych dazatynib stosowano u dzieci i młodzieży z ALL Ph+ w sposób ciągły, w uzupełnieniu do kolejnych bloków chemioterapii podstawowej, maksymalnie przez dwa lata. U pacjentów poddawanych następnie przeszczepieniu komórek macierzystych dazatynib można podawać przez kolejny rok po przeszczepieniu.

Do podania zalecanej dawki dostępny jest produkt Dasatinib Sandoz w mocach 20 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg. Na podstawie uzyskanej odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji przez pacjenta zaleca się zwiększenie lub zmniejszenie dawki.

Zwiększanie dawki

W badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z CML i ALL Ph+ zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła CML) lub do 180 mg raz na dobę (faza zaawansowana CML lub ALL Ph+) dozwolone było u pacjentów, u których po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej.

W tabeli 2 przedstawiono zwiększanie dawki zalecane u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej w zalecanych punktach czasowych, zgodnie z aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi, a którzy tolerowali leczenie.

Tabela 2 Zwiększanie dawki u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP

Dawka (maksymalna dawka dobową)		
	Dawka początkowa	Zwiększenie dawki
Tabletki	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Zwiększania dawki nie zaleca się u dzieci i młodzieży z ALL Ph+, gdyż dazatynib stosuje się u tych pacjentów razem z chemioterapią.

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

W przypadku występującego trakcie badań klinicznych zahamowania czynności szpiku kostnego stosowano przerwy w podawaniu kolejnych dawek produktu leczniczego, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Jeśli było to wskazane, stosowano także przetoczenia płytek krwi i masy czerwonych krwinek. U pacjentów z przedłużającą się mielosupresją stosowano hematopoetyczny czynnik wzrostu.

Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania u dorosłych przedstawiono w tabeli 3, a u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP w tabeli 4. Wytyczne dotyczące dzieci i młodzieży z ALL Ph+ leczonych w skojarzeniu z chemioterapią znajdują się w oddzielnym akapicie pod tabelami.

Tabela 3 Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości u dorosłych

Faza przewlekła CML u dorosłych (dawka początkowa 100 mg raz na dobę)	ANC $<0,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$	<p>1. Przerwać leczenie do czasu uzyskania ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$.</p> <p>2. Wznówić leczenie stosując oryginalną dawkę początkową.</p> <p>3. Jeśli liczba płytek krwi wynosi $<25 \times 10^9/l$ i (lub) ANC utrzymuje się $<0,5 \times 10^9/l$ przez >7 dni, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1 i w przypadku drugiego epizodu wznówić leczenie zmniejszoną dawką 80 mg raz na dobę. W przypadku trzeciego epizodu zmniejszyć dawkę do 50 mg raz na dobę (pacjenci z nowym rozpoznaniem) lub przerwać leczenie (u pacjentów z opornością lub brakiem tolerancji wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu).</p>
Faza akceleracji i faza przełomu blastycznego CML i ALL Ph+ u dorosłych (dawka początkowa 140 mg raz na dobę)	ANC $<0,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$	<p>1. Sprawdzić, czy cytopenia ma związek z białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).</p> <p>2. Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką, Przerwać leczenie do czasu uzyskania ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i liczby płytek krwi $\geq 20 \times 10^9/l$, następnie wznówić leczenie stosując oryginalną dawkę początkową.</p> <p>3. W razie nawrotu cytopenii, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1 i wznówić leczenie zmniejszoną dawką 100 mg raz na dobę (drugi epizod) lub 80 mg raz na dobę (trzeci epizod).</p> <p>4. Jeśli cytopenia ma związek z białaczką, rozważyć</p>

		zwiększenie dawki do 180 mg raz na dobę.
--	--	--

ANC: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count)

Tabela 4 Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP

	Dawka (maksymalna dawka dobową)		
	Pierwotna dawka początkowa	Zmniejszenie dawki o jeden poziom	Zmniejszenie dawki o dwa poziomy
1. Jeśli cytopenia utrzymuje się dłużej niż 3 tygodnie, należy sprawdzić czy cytopenia jest związana z białaczką (aspiracja szpiku kostnego lub biopsja).	40 mg 60 mg 70 mg 100 mg	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg	* 20 mg 50 mg 70 mg
2. Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką, należy wstrzymać leczenie do czasu uzyskania ANC* $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i liczby płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ i wznowić je stosując pierwotną dawkę początkową lub zmniejszoną dawkę.			
3. Jeśli nastąpi nawrót cytopenii, należy powtórzyć aspirację szpiku kostnego lub biopsję i wznowić leczenie stosując zmniejszoną dawkę.			

ANC: bezwzględna liczba neutrofilów

* tabletki o mniejszej mocy są niedostępne

U dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP, w przypadku nawrotu neutropenii lub małopłytkowości stopnia ≥ 3 w trakcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej, należy przerwać stosowanie dazatynibu i wznowić je później w zmniejszonej dawce. Jeśli to konieczne, należy stosować czasowe zmniejszenia dawki w przypadku cytopenii pośrednich stopni i odpowiedzi terapeutycznej.

U dzieci i młodzieży z ALL Ph+ nie zaleca się modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej stopnia 1. do 4. Jeśli neutropenia i (lub) małopłytkowość jest przyczyną opóźnienia o ponad 14 dni kolejnego bloku leczenia, podawanie dazatynibu należy przerwać i wznowić w tej samej dawce po rozpoczęciu kolejnego bloku leczenia. Jeśli neutropenia i (lub) małopłytkowość utrzymuje się i nastąpi opóźnienie kolejnego bloku leczenia o następne 7 dni, należy ocenić komórkowość i odsetek blastów w szpiku kostnym. Jeśli komórkowość wynosi $<10\%$, leczenie dazatynibem należy przerwać do czasu uzyskania ANC $>500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$) i wtedy wznowić leczenie pełną dawką. Jeśli komórkowość szpiku jest $>10\%$, można rozważyć wznowienie leczenia dazatynibem.

Niehematologiczne działania niepożądane

Jeśli po podaniu dazatynibu wystąpi umiarkowane, niehematologiczne działanie niepożądane 2. stopnia, leczenie należy przerwać do czasu jego ustąpienia lub do powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło po raz pierwszy, leczenie należy wznowić stosując tę samą dawkę, zaś przy nawrocie działania niepożądanego dawkę należy zmniejszyć. Jeśli w wyniku podawania dazatynibu wystąpi ciężkie niehematologiczne działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia, leczenie należy wstrzymać do czasu jego ustąpienia, a następnie wznowić leczenie, jeśli to wskazane, stosując dawkę

zmniejszoną w zależności od początkowej ciężkości działania niepożądanego. U pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy otrzymywali 100 mg raz na dobę, zaleca się zmniejszenie dawki do 80 mg raz na dobę i, jeśli to konieczne, kolejne zmniejszenie z 80 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę. U pacjentów w fazie zaawansowanej CML lub z ALL Ph+, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę, zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę i, jeśli to konieczne, kolejne zmniejszenie ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę. U dzieci i młodzieży z CML CP, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane, należy przestrzegać opisanych wyżej zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych. U dzieci i młodzieży z ALL Ph+, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane, należy w razie konieczności zmniejszyć dawkę o jeden poziom, zgodnie z opisanymi wyżej zaleceniami dotyczącymi zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych.

Wysięk opłucnowy

Jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej, stosowanie dazatynibu należy przerwać do czasu zbadania, że objawy ustąpiły lub stan pacjenta powrócił do stanu wyjściowego. Jeśli poprawa nie nastąpi w ciągu około jednego tygodnia, należy rozważyć podanie leków moczopędnych lub kortykosteroidów (lub obu jednocześnie), patrz punkty 4.4 i 4.8. Po ustąpieniu pierwszego epizodu należy rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu następnego epizodu należy wznowić podawanie dazatynibu w dawce o jeden poziom mniejszej. Po wyleczeniu ciężkiego epizodu (3. lub 4. stopnia) leczenie można wznowić, jeśli to wskazane, stosując dawkę zmniejszoną w zależności od początkowej ciężkości działania niepożądanego.

Zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania dazatynibu i silnych inhibitorów CYP3A4 oraz soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5). Jeśli to możliwe, do leczenia skojarzonego należy wybrać inny lek, który nie hamuje aktywności enzymów lub hamuje ich aktywność w stopniu minimalnym.

Jeśli konieczne jest podawanie dazatynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki dazatynibu do:

- 40 mg na dobę u pacjentów przyjmujących tabletki w dawce 140 mg na dobę,
- 20 mg na dobę u pacjentów przyjmujących tabletki w dawce 100 mg na dobę,
- 20 mg na dobę u pacjentów przyjmujących tabletki w dawce 70 mg na dobę.

W przypadku pacjentów przyjmujących dazatynib w dawce dobowej 60 mg lub 40 mg, należy rozważyć odstawienie dazatynibu do czasu zakończenia stosowania inhibitora CYP3A4 lub zastosowanie dazatynibu w mniejszej dawce. Po odstawieniu inhibitora należy zastosować w przybliżeniu 1-tygodniowy okres wymywania przed wznowieniem podawania dazatynibu.

Przewiduje się, że zmniejszone dawki dazatynibu umożliwią uzyskanie wartości AUC w zakresie obserwowanym bez inhibitorów CYP3A4. Niedostępne są jednak dane kliniczne dotyczące takich zmian dawek u pacjentów otrzymujących silne inhibitory CYP3A4. Jeśli leczenie dazatynibem nie jest tolerowane po zmniejszeniu dawki, należy albo odstawić silny inhibitor CYP3A4, albo przerwać podawanie dazatynibu do czasu odstawienia inhibitora. Po odstawieniu inhibitora należy zastosować w przybliżeniu 1-tygodniowy okres wymywania przed zwiększeniem dawki dazatynibu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano u tych pacjentów żadnych klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych zależnych od wieku. Żadne szczególne zalecenia dotyczące dawkowania u osób w podeszłym wieku nie są konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby produkt Dasatinib Sandoz należy stosować ostrożnie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem dazatynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (z badania u pacjentów z nowym rozpoznaniem CML w fazie przewlekłej wykluczano osoby ze stężeniem kreatyniny w surowicy >3 razy większym niż górna granica normy (GGN), a z badań u pacjentów z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia imatynibem wykluczono osoby ze stężeniem kreatyniny w surowicy $>1,5 \times$ GGN). Klirens nerkowy dazatynibu i jego metabolitów wynosi $<4\%$, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu ogólnoustrojowego.

Sposób podawania

Produkt Dasatinib Sandoz trzeba podawać doustnie.

W celu zachowania spójności w dawkowaniu i zminimalizowania ryzyka narażenia skóry na kontakt z lekiem, tabletek powlekanych nie wolno rozkruszać, dzielić, ani żuć – trzeba je połykać w całości.

Tabletek powlekanych nie należy rozdrabniać, gdyż ekspozycja na dazatynib u pacjentów przyjmujących rozdrobioną tabletkę jest mniejsza niż u pacjentów połykających całą tabletkę. Dla dzieci i młodzieży z CML CP Ph+ i ALL Ph+ oraz dorosłych z CML CP, którzy nie mogą połykać tabletek, może być dostępny dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Produkt Dasatinib Sandoz można przyjmować niezależnie od posiłków, ale zawsze albo rano, albo wieczorem (patrz punkt 5.2). Nie należy go przyjmować z grejpfrutem ani z 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

Interakcje istotne klinicznie

Dazatynib jest substratem i inhibitorem izoenzymu CYP3A4 układu cytochromu P450. Dlatego możliwe są interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 lub wpływającymi na jego aktywność (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują aktywność CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, rytonawir, telitromycyna, sok grejpfrutowy) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego u pacjentów przyjmujących dazatynib nie zaleca się stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i produktów leczniczych, które indukują CYP3A4 (tj. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub leki roślinne zawierające ziela dziurawca [*Hypericum perforatum*]) może znacznie zmniejszyć ekspozycję na dazatynib i zwiększyć ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego u pacjentów otrzymujących dazatynib należy stosować inne produkty lecznicze o słabszym działaniu indukującym CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratu CYP3A4 może zwiększyć ekspozycję na ten substrat. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania dazatynibu i substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl lub alkaloidy sporyszu (ergotamina, dihydroergotamina), patrz punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i antagonisty receptora histaminowego H_2 (np. famotydyny), inhibitora pompy protonowej (np. omeprazolu) lub wodorotlenku glinu/wodorotlenku magnezu może zmniejszyć ekspozycję na dazatynib. Dlatego nie zaleca się stosowania dazatynibu z antagonistami receptora H_2 i inhibitorami pompy protonowej, a produkty lecznicze zawierające wodorotlenek glinu/wodorotlenek magnezu należy podawać do 2 godzin przed lub 2 godziny po podaniu dazatynibu (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie wyników badania farmakokinetycznego z zastosowaniem dawki pojedynczej, pacjenci z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową (patrz punkt 5.2). Ze względu na ograniczenia tego badania zaleca się ostrożność podczas podawania dazatynibu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Ważne działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Leczenie dazatynibem wiąże się z wystąpieniem niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości. Występują one wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z ALL Ph⁺ niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z ALL Ph⁺ otrzymujących dazatynib w monoterapii pełną morfologię krwi należy badać co tydzień przez pierwsze 2 miesiące leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów (dorosłych, dzieci i młodzieży) z CML w fazie przewlekłej pełną morfologię krwi należy badać co 2 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U dzieci i młodzieży z ALL Ph⁺ otrzymujących dazatynib w skojarzeniu z chemioterapią pełną morfologię krwi należy badać przed rozpoczęciem każdego bloku chemioterapii, a także zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W trakcie konsolidacyjnych bloków chemioterapii badanie to należy wykonywać co 2 dni aż do czasu ustąpienia objawów (patrz punkty 4.2 i 4.8). Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest najczęściej odwracalne i ustępuje po czasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu jego dawki.

Krwawienie

Spośród pacjentów z CML w fazie przewlekłej (n=548) u 5 osób (1%) otrzymujących dazatynib wystąpiło krwawienie 3. lub 4. stopnia. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CML w fazie zaawansowanej otrzymujących zalecaną dawkę dazatynibu (n=304), ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u 1% pacjentów. W jednym przypadku nastąpił zgon i był związany z małopłytkowością stopnia 4. według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 6% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej; w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej. Większość działań niepożądanych związanych z krwawieniem u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.8). Ponadto badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że leczenie dazatynibem 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. W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 13 pacjentów (5%) otrzymujących dazatynib i u 2 pacjentów (1%) w badanej grupie otrzymującej imatynib po co najmniej 60 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.8). Spośród wszystkich otrzymujących dazatynib pacjentów z CML w fazie zaawansowanej ciężka retencja płynów wystąpiła u 32 pacjentów (6%) otrzymujących dazatynib w zalecanej dawce (n=548). W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z ALL Ph⁺ otrzymujących dazatynib w zalecanej dawce (n=304) u 8% pacjentów obserwowano retencję płynów stopnia 3. lub 4., w tym wysięk w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. wystąpił u 7% a do osierdzia u 1% pacjentów. Wśród tych pacjentów obrzęk płuc stopnia 3. lub 4. oraz nadciśnienie płucne obserwowano u 1% pacjentów.

U pacjentów z objawami wskazującymi na wysięk w jamie opłucnej, takimi jak duszność lub suchy kaszel, należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. Wysięk w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. może wymagać drenażu jamy opłucnej i podania tlenu. W przypadku działań niepożądanych związanych z retencją płynów stosowano zazwyczaj leczenie podtrzymujące obejmujące leki moczopędne i krótkie cykle steroidów (patrz punkty 4.2 i 4.8). Wystąpienie wysięku opłucnowego, duszności, kaszlu, wysięku osierdziowego i zastoinowej niewydolności serca jest bardziej prawdopodobne u pacjentów w wieku 65 lat i starszych niż u młodszych pacjentów, dlatego stan tych

pacjentów należy dokładnie kontrolować. Zgłaszano również przypadki chłonnokotoku (łac. *chylothorax*) u pacjentów z wysiękiem opłucnowym (patrz punkt 4.8)

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

W związku z leczeniem dazatynibem zgłaszano TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone przez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca), patrz punkt 4.8. Wystąpienie TNP zgłaszano po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad roku leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem należy ocenić, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy podstawowej choroby sercowo-płucnej. Badanie echokardiograficzne należy wykonać na początku leczenia u każdego pacjenta z objawami choroby serca i 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), na czas przeprowadzenia oceny należy zmniejszyć dawkę dazatynibu lub przerwać leczenie. W razie braku wyjaśnienia lub braku poprawy po zmniejszeniu dawki albo przerwaniu leczenia należy rozważyć rozpoznanie TNP. Sposób diagnozowania powinien być zgodny z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. W przypadku potwierdzenia TNP należy na stałe odstawić dazatynib. Dalszą obserwację należy prowadzić zgodnie z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. U leczonych dazatynibem pacjentów z TNP obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po odstawieniu tego leku.

Wydłużenie odstępu QT

Dane z badań *in vitro* wskazują, że dazatynib może wydłużać czas repolaryzacji komór serca (odstęp QT), patrz punkt 5.3. Spośród 258 pacjentów otrzymujących dazatynib i 258 pacjentów leczonych imatynibem, poddanych co najmniej 60-miesięcznej obserwacji w ramach badania III fazy dotyczącego nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, działanie niepożądane w postaci wydłużenia odcinka QTc stwierdzono u 1 pacjenta (<1%) w każdej z grup. Mediana zmian QTcF wobec wartości początkowych wynosiła 3,0 msec u pacjentów leczonych dazatynibem i 8,2 msec u pacjentów leczonych imatynibem. U jednego pacjenta (<1%) z każdej z grup wartość QTcF wyniosła >500 msec. U 865 pacjentów z białaczką otrzymujących dazatynib podczas badań klinicznych II fazy średnia zmiana odstępu QTc wobec wartości początkowych, obliczonego wg wzoru Fridericii (QTcF) wynosiła 4 do 6 msec; górna granica 95% przedziału ufności dla wszystkich średnich zmian wobec wartości początkowych wynosił <7 msec (patrz punkt 4.8). Spośród 2182 pacjentów, u których stwierdzono oporność na wcześniejsze leczenie imatynibem lub jego nietolerancję, którzy otrzymywali dazatynib w ramach badań klinicznych, działanie niepożądane w postaci wydłużenia odcinka QTc wystąpiło u 15 osób (1%). U 21 z nich (1%) wydłużenie QTcF wyniosło >500 msec.

Dazatynib należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których stwierdzono wydłużenie odstępu QTc lub istnieje możliwość jego wydłużenia. Ostrzeżenie to dotyczy pacjentów z hipokaliemią lub hipomagnezemią, z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT, przyjmujących przeciwyrtmiczne produkty lecznicze lub inne produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT oraz pacjenci otrzymujący dużą dawkę skumulowaną antracykliny. Przed podaniem dazatynibu należy wyrównać hipokaliemię lub hipomagnezemię.

Działania niepożądane dotyczące serca

Działanie dazatynibu oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym u 519 pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, obejmującym pacjentów z wcześniejszą chorobą serca. U pacjentów otrzymujących dazatynib zgłaszano działania niepożądane związane z sercem, takie jak zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT i zawał mięśnia sercowego (w tym zakończony zgonem). Działania takie występowały częściej u pacjentów z czynnikami ryzyka lub chorobą serca w wywiadzie. U pacjentów z czynnikami ryzyka (tj. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca) lub z chorobą serca w wywiadzie (np. poddawanych wcześniej przezskórnej interwencji wieńcowej, z udokumentowaną chorobą naczyń wieńcowych) należy uważnie kontrolować, czy nie występują u

nich w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca, takich jak ból w piersiach, skrócenie oddechu i obfite pocenie się.

Jeśli wystąpią wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe, lekarzom zaleca się przerwanie podawania dazatynibu i rozważenie konieczności zastosowania alternatywnego leczenia, swoistego dla CML. Po ustąpieniu objawów, przed wznowieniem podawania dazatynibu, należy wykonać ocenę czynnościową. Dazatynib można podać w niezmienionej dawce w przypadku działań niepożądanych łagodnych do umiarkowanych (\leq stopień 2.), a w przypadku ciężkich działań niepożądanych (\geq stopień 3.) w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.2). Pacjentów kontynuujących leczenie należy okresowo badać.

Pacjenci z niewyrównaną lub poważną chorobą układu sercowo-naczyniowego nie byli włączani do badań klinicznych.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA)

Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL wiązało się z występowaniem mikroangiopatii zakrzepowej (TMA). Istnieją pojedyncze zgłoszenia dotyczące dazatynibu (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta otrzymującego dazatynib parametry laboratoryjne lub kliniczne wskazują na wystąpienie TMA, leczenie dazatynibem należy przerwać i przeprowadzić dokładną ocenę TMA, w tym oznaczenie aktywności ADAMTS13 (ang. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif) i przeciwciał przeciwko ADAMTS13. Jeśli miano przeciwciał przeciw ADAMTS13 jest zwiększone, a jednocześnie mała jest aktywność ADAMTS13, nie należy wznowiać leczenia dazatynibem.

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.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym SPRYCEL. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym SPRYCEL, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wzrost i rozwój dzieci i młodzieży

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży oceniających stosowanie dazatynibu u pacjentów z Ph⁺ CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu oraz u dzieci i młodzieży z Ph⁺ CML CP dotychczas nieleczonych, po co najmniej 2 latach leczenia działania niepożądane związane z leczeniem dotyczące wzrostu kości i rozwoju zgłoszono u 6 (4,6%) pacjentów, przy czym jedno z nich było ciężkie (opóźnienie wzrostu stopnia 3). Tych 6 przypadków obejmowało opóźnienie zrastania się nasad kości, osteopenię, opóźnienie wzrastania i ginekomastię (patrz punkt 5.1). Dane te są trudne do interpretacji w kontekście chorób przewlekłych (takich jak CML) i wymagają długotrwałej obserwacji.

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

U dzieci i młodzieży leczonych w badaniach klinicznych dazatynibem obserwowano opóźnienie wzrostu (patrz punkt 4.8). Po maksymalnie 2 latach leczenia zaobserwowano trend spadkowy oczekiwanego wzrostu w takim samym stopniu, jak przy zastosowaniu samej chemioterapii, bez wpływu na oczekiwaną wagę i BMI oraz bez związku z zaburzeniami

hormonalnymi lub nieprawidłowościami w innych parametrach laboratoryjnych. Zaleca się monitorowanie wzrostu i rozwoju kości u dzieci i młodzieży.

Dasatinib Sandoz zawiera laktozę i sól

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje czynne, które mogą zwiększyć stężenie dazatynibu w osoczu

Badania *in vitro* wskazują, że dazatynib jest substratem dla enzymu CYP3A4. Jednoczesne stosowanie dazatynibu i produktów leczniczych lub substancji, które mogą hamować aktywność CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, erytromycyna, klarytromycyna, rytonawir, telitromycyna, sok grejpfrutowy) może spowodować zwiększenie ekspozycji na dazatynib. Dlatego u pacjentów przyjmujących dazatynib nie zaleca się stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 o działaniu ogólnym (patrz punkt 4.2).

Z badań *in vitro* wynika, że dazatynib w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z białkami osocza w około 96%. Nie przeprowadzono badań oceniających interakcję dazatynibu z innymi produktami leczniczymi związanymi z białkami. Nieznana jest możliwość wypierania ich z połączeń i kliniczne znaczenie takiego działania.

Substancje czynne, które mogą zmniejszyć stężenie dazatynibu w osoczu

Gdy dazatynib był podawany po 8 dniach podawania wieczorem 600 mg ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4), wartość AUC dazatynibu zmniejszyła się o 82%. Inne produkty lecznicze pobudzające aktywność CYP3A4 (tj. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub leki roślinne zawierające ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) mogą także zwiększać metabolizm i zmniejszać stężenie dazatynibu w osoczu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 i dazatynibu. U pacjentów, u których wskazane jest stosowanie ryfampicyny lub innych induktorów CYP3A4, należy stosować inne produkty lecznicze o słabszym działaniu pobudzającym aktywność enzymów. Jednoczesne stosowanie deksametazonu (słabego induktora CYP3A4) z dazatynibem jest dozwolone. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie dazatynibu i deksametazonu spowoduje zmniejszenie o około 25% wartości AUC dazatynibu, prawdopodobnie bez znaczenia klinicznego.

Antagoniści receptora H_2 i inhibitory pompy protonowej

Długotrwałe zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przez antagonistów receptora H_2 lub inhibitory pompy protonowej (tj. famotydyna i omeprazol) może zmniejszyć ekspozycję na dazatynib. W badaniu z zastosowaniem dawki pojedynczej u zdrowych osób famotydyna podana 10 godzin przed podaniem dazatynibu zmniejszała o 61% ekspozycję na dazatynib. W badaniu z udziałem 14 zdrowych osób, które przez 4 dni otrzymywały omeprazol w dawce 40 mg, a następnie po 22 godzinach dazatynib w pojedynczej dawce 100 mg, wartości AUC i C_{max} dazatynibu zmniejszyły się odpowiednio o 43% i 42%. U pacjentów otrzymujących produkt Dasatinib Sandoz należy rozważyć stosowanie leków zobojętniających zamiast antagonistów receptora H_2 lub inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające

Dane niekliniczne wskazują, że rozpuszczalność dazatynibu zależy od pH. U zdrowych osób stosowanie leków zobojętniających zawierających wodorotlenek glinu/wodorotlenek magnezu zmniejszało wartość AUC i C_{max} dazatynibu podawanego jednocześnie w dawce pojedynczej dazatynibu odpowiednio o 55% i 58%. Jeśli jednak leki zobojętniające podawano 2 godziny przed podaniem pojedynczej dawki dazatynibu, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian w stężeniu dazatynibu ani w ekspozycji. Dlatego leki zobojętniające można podawać 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu dazatynibu (patrz punkt 4.4).

Substancje czynne, których stężenie w osoczu może być zmienione przez dazatynib

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratu CYP3A4 może spowodować zwiększenie ekspozycji na ten substrat. W badaniu z udziałem zdrowych osób dazatynib w pojedynczej dawce 100 mg zwiększał AUC i C_{max} symwastatyny (znany substrat CYP3A4) odpowiednio o 20% i 37%. Nie można wykluczyć, że działanie to będzie większe po wielokrotnym podawaniu dazatynibu. Dlatego leki będące substratami CYP3A4 z wąskim indeksem terapeutycznym (tj. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom otrzymującym dazatynib (patrz punkt 4.4). Wyniki badań *in vitro* wskazują na potencjalne ryzyko interakcji z substratami CYP2C8, takimi jak glitazony.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja kobiet i mężczyzn

W trakcie leczenia kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni aktywni seksualnie powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ciąża

Jak wskazuje doświadczenie u ludzi, istnieje podejrzenie, że dazatynib przyjmowany w czasie ciąży wywołuje wady wrodzone, w tym wady cewy nerwowej i ma szkodliwe działanie farmakologiczne na płód. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu Dasatinib Sandoz nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia dazatynibem. Jeśli produkt Dasatinib Sandoz stosowany jest w czasie ciąży, pacjentkę trzeba poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Dane dotyczące przenikania dazatynibu do mleka kobiecego lub mleka zwierząt w okresie laktacji są ograniczone i niewystarczające. Dane fizyko-chemiczne oraz dostępne dane farmakodynamiczne i (lub) toksykologiczne dotyczące dazatynibu wskazują na przenikanie do mleka kobiecego i niemożność wykluczenia ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia produktem Dasatinib Sandoz nie należy karmić piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach dazatynib nie wpływał na płodność samców i samic szczura (patrz punkt 5.3). Lekarze i inni pracownicy ochrony zdrowia powinni poinformować pacjentów płci męskiej w odpowiednim wieku o możliwym wpływie dazatynibu na płodność i udzielić im porady na temat możliwości przechowania nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dazatynib ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia podczas leczenia dazatynibem działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy lub niewyraźne widzenie. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przedstawione niżej dane przedstawiają ekspozycję na dazatynib stosowany w monoterapii we wszystkich dawkach ocenianych w badaniach klinicznych (N=2900), obejmujących 324 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 2388 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub zaawansowanej z opornością lub nietolerancją imatynibu lub ALL Ph+ oraz u 188 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży.

U 2712 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, CML w fazie zaawansowanej lub z ALL Ph+, mediana czasu leczenia wynosiła 19,2 miesiąca (zakres 0 - 93,2 miesiąca).

W randomizowanym badaniu u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana czasu leczenia wynosiła około 60 miesięcy. Mediana czasu leczenia u 1618 dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej CML wynosiła 29 miesięcy (zakres 0-92,9 miesiąca), zaś u 1094 dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub ALL Ph+ wynosiła 6,2 miesiąca (zakres 0 - 93,2 miesiąca). U 188 badanych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży mediana czasu trwania leczenia wyniosła 26,3 miesiąca (zakres 0 – 99,6 miesiąca). W podgrupie 130 leczonych dazatynibem dzieci i młodzieży w fazie przewlekłej CML mediana czasu trwania leczenia wyniosła 42,3 miesiąca (zakres 0,1 – 99,6 miesiąca). U większości pacjentów otrzymujących dazatynib występowały w pewnym okresie leczenia działania niepożądane. Z łącznej populacji 2712 dorosłych pacjentów leczonych dazatynibem, u 520 (19%) osób wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa dazatynibu u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych, bez względu na postać farmaceutyczną produktu leczniczego. Wyjątek stanowi wysięk osierdziowy, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc lub nadciśnienie płucne, których nie odnotowano u dzieci i młodzieży. Spośród 130 leczonych dazatynibem pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z CML CP, u 2 (1,5%) wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane (z wyłączeniem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych) zgłaszano u pacjentów otrzymujących dazatynib w monoterapii w ramach badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu (Tabela 5). Działania te przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Bardzo często</i>	zakażenie (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, nieokreślone)
<i>Często</i>	zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe i grzybicze), zakażenie/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenie herpeswirusem (w tym cytomegalowirusem, CMV), zapalenie jelit, posocznica (w tym niezbyt częste przypadki zakończone zgonem)
<i>Częstość nieznana</i>	reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często</i>	mielosupresja (w tym niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość)
<i>Często</i>	gorączka neutropeniczna
<i>Niezbyt często</i>	limfadenopatia, limfopenia
<i>Rzadko</i>	wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
<i>Rzadko</i>	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia endokrynologiczne	
<i>Niezbyt często</i>	niedoczynność tarczycy
<i>Rzadko</i>	nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często</i>	zaburzenia apetytu ^a , hiperurykemia
<i>Niezbyt często</i>	zespół rozpadu guza, odwodnienie, hipoalbuminemia, hipercholesterolemia
<i>Rzadko</i>	cukrzyca

Zaburzenia psychiczne	
<i>Często</i>	depresja, bezsenność
<i>Niezbyt często</i>	niepokój, stan splątania, chwiejność emocjonalna, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często</i>	ból głowy
<i>Często</i>	neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia smaku, senność
<i>Niezbyt często</i>	krwawienie w obrębie OUN ^{*b} , omdlenie, drżenie, niepamięć, zaburzenia równowagi
<i>Rzadko</i>	Udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienności, drgawki, zapalenie nerwu ocznego, porażenie nerwu VII, otępienie, ataksja
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zaburzenia wzroku (w tym zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie i zmniejszona ostrość wzroku), suchota oka
<i>Niezbyt często</i>	Oslabienie wzroku, zapalenie spojówek, światłowstręt, zwiększone łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Często</i>	szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	utrata słuchu, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^{*c} , wysięk osierdziowy*, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca
<i>Niezbyt często</i>	zawał mięśnia sercowego (w tym przypadki zakończone zgonem)*, wydłużenie odstępu QT w EKG*, zapalenie osierdza, arytmia komorowa (w tym częstoskurcz komorowy), dławica piersiowa, powiększenie serca, nieprawidłowy załamek T w EKG, zwiększone stężenie troponiny
<i>Rzadko</i>	serce płucne, zapalenie mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, zatrzymanie akcji serca, wydłużenie odstępu PR w EKG, choroba niedokrwienności serca, zapalenie opłucnej i osierdza
<i>Częstość nieznana</i>	migotanie/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	krwotok ^{*d}
<i>Często</i>	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie twarzy
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica
<i>Rzadko</i>	zakrzepica żył głębokich, zatorowość, siniak siatkowaty
<i>Częstość nieznana</i>	mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo często</i>	wysięk opłucnowy*, duszność
<i>Często</i>	obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc, kaszel
<i>Niezbyt często</i>	nadciśnienie tętnicze płucne, skurcz oskrzeli, astma, chłonnokotok*
<i>Rzadko</i>	zator tętnicy płucnej, zespół niewydolności oddechowej
<i>Częstość nieznana</i>	śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często</i>	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
<i>Często</i>	krwawienie z przewodu pokarmowego*, zapalenie okrężnicy (w tym neutropeniczne zapalenie jelit), zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie błon śluzowych/zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), niestrawność, rozdęcie brzucha, zaparcie, zaburzenia tkanki miękkiej jamy ustnej
<i>Niezbyt często</i>	zapalenie trzustki (również ostre), owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, zaburzenia połykania, choroba refluksowa przełyku
<i>Rzadko</i>	gastroenteropatia z utratą białka, ileus, przetoka odbytu
<i>Częstość nieznana</i>	krwotok z przewodu pokarmowego zakończony zgonem*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Niezbyt często</i>	zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zastój żółci

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często</i>	wysypka skórna ^c ,
<i>Często</i>	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
<i>Niezbyt często</i>	dermatoza neutrofilowa, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki tłuszczowej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodistezji dłoniowo-podeszwowej, zaburzenia dotyczące włosów
<i>Rzadko</i>	leukoklastyczne zapalenie naczyń, zwłóknienie skóry
<i>Częstość nieznana</i>	zespół Stevensa-Johnsona ^f
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często</i>	bóle mięśniowo-kostne ^g
<i>Często</i>	ból stawów, ból mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcze mięśni
<i>Niezbyt często</i>	rabdomioliza, martwica kości, zapalenie mięśni, zapalenie ścięgna, zapalenie stawów
<i>Rzadko</i>	opóźnienie zrastania się nasad kości ^h , opóźnienie wzrastania ^h
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	zaburzenia czynności nerek (w tym niewydolność nerek), częste oddawanie moczu, białkomocz
<i>Częstość nieznana</i>	zespół nerczykowy
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
<i>Rzadko</i>	poronienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	obrzęki obwodowe ⁱ , zmęczenie, gorączka, obrzęk twarzy ^j
<i>Często</i>	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony ^{*k} , dreszcze
<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, inne obrzęki powierzchniowe ^l
<i>Rzadko</i>	zaburzenia chodu
Badania diagnostyczne	
<i>Często</i>	zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała
<i>Niezbyt często</i>	zwiększenie aktywności kinazy fosforanowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	stłuczenia

^a W tym zmniejszenie apetytu, wczesne odczucie sytości, zwiększenie apetytu

^b W tym krwotok w obrębie OUN, krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadtwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar naczyniowy, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podtwardówkowy i krwotok podtwardówkowy.

^c W tym zwiększenie 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 lewokomorowa, niewydolność prawokomorowa, zmniejszona ruchliwość komór.

^d Z wyłączeniem krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia w obrębie OUN. Te działania niepożądane wymieniono odpowiednio w „Zaburzenia żołądka i jelit” i „Zaburzenia układu nerwowego”.

^e W tym wysypka pękowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszcząca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, potówki, łuszczyca krostkowa, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry, toksyczne wykwity skórne, pokrzywka pęcherzykowa i wysypka pochodzenia naczyniowego.

- ^f Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki zespołu Stevensa-Johnsona. Nie można było ustalić, czy te śluzówkowo-skórne działania niepożądane były bezpośrednio związane ze stosowaniem dazatynibu, czy z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi.
- ^g Ból mięśniowo-szkieletowy zgłaszany w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu.
- ^h W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży zgłaszane jako częste.
- ⁱ Obrzęk opadowy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy.
- ^j Obrzęk spojówek, obrzęk oka, opuchnięcie oka, obrzęk powieki, obrzęk twarzy, obrzęk warg, obrzęk płamki, obrzęk jamy ustnej, obrzęk oczodołu, obrzęk okołoczodołowy, opuchnięcie twarzy.
- ^k Przeciążenie płynami, zatrzymanie płynów, obrzęki w przewodzie pokarmowym, obrzęk uogólniony, obrzęki obwodowe, 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.
- * Dalsze szczegóły w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Leczenie dazatynibem wiąże się z rozwojem niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości. Występują one wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub ALL Ph+ niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej (patrz punkt 4.4).

Krwawienie

U pacjentów otrzymujących dazatynib odnotowano działania niepożądane w postaci krwawienia, od wybroczyn i krwawienia z nosa do krwotoku z przewodu pokarmowego 3. lub 4. stopnia i krwawienia w obrębie OUN (patrz punkt 4.4).

Zatrzymanie płynów

Terminem „zatrzymanie płynów” można określić łącznie różne działania niepożądane, takie jak wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc i wysięk osierdziowy z obrzękiem powierzchownym lub bez takiego obrzęku. W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, obserwowane po ≥ 60 miesiącach obserwacji działania niepożądane dazatynibu w postaci zatrzymania płynów obejmowały: wysięk opłucnowy (28%), obrzęki powierzchowne (14%), nadciśnienie płucne (5%), obrzęk uogólniony (4%) i wysięk osierdziowy (4%). Zastoinową niewydolność serca i (lub) zaburzenia czynności serca oraz obrzęk płuc odnotowano u $< 2\%$ pacjentów.

Skumulowana w czasie częstość wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) związanego z leczeniem 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 17 pacjentów wystąpiły 2 osobne działania niepożądane, u 6 wystąpiły 3 działania niepożądane, u 18 od 4 do 8 działań niepożądanych, a u 5 ponad 8 epizodów wysięku opłucnowego. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego z leczeniem dazatynibem wysięku opłucnowego stopnia 1. lub 2. wynosiła 114 tygodni (zakres 4 - 299 tygodni). U mniej niż 10% pacjentów wysięk opłucnowy spowodowany przez dazatynib był ciężki (stopnia 3. lub 4.). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego ze stosowaniem dazatynibu wysięku opłucnowego stopnia ≥ 3 . wynosiła 175 tygodni (zakres 114 - 274 tygodnie). Mediana czasu trwania wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) wywołanego przez dazatynib wynosiła 283 dni (około 40 tygodni).

Wysięk opłucnowy był zazwyczaj odwracalny i ustępował po odstawieniu dazatynibu i zastosowaniu leków moczopędnych lub innych odpowiedniego leczenia wspomagającego (patrz punkty 4.2 i 4.4). Spośród leczonych dazatynibem pacjentów ze związanym z lekiem wysiękiem opłucnowym (n=73), u 45 (62%) odstawiono dazatynib, a u 30 (41%) zmniejszono jego dawkę. Dodatkowo 34 (47%) pacjentów otrzymało leki moczopędne, 23 (32%) otrzymało kortykosteroidy, a 20 (27%) podawano kortykosteroidy i leki moczopędne. U 9 (12%) pacjentów zastosowano terapeutyczny drenaż jamy opłucnej.

Wysięk opłucnowy spowodował przerwanie leczenia u 6% pacjentów leczonych dazatynibem. Wysięk opłucnowy nie wpływał niekorzystnie na możliwość uzyskania odpowiedzi na leczenie. Spośród leczonych dazatynibem pacjentów z wysiękiem opłucnowym u 96% uzyskano odpowiedź cCCyR, u 82% MMR, a u 50% osiągnięto MR4.5 mimo przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki. Dodatkowe informacje na temat pacjentów z CML w fazie przewlekłej oraz z CML w fazie zaawansowanej lub ALL Ph+ przedstawiono w punkcie 4.4.

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

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

U pacjentów otrzymujących dazatynib zgłaszano TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone przez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca). Zgłoszenia pochodziły z okresu po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad roku leczenia. Pacjenci, u których zgłaszano wystąpienie TNP podczas leczenia dazatynibem, przyjmowali zwykle inne produkty lecznicze lub mieli choroby współistniejące z podstawową chorobą nowotworową. U pacjentów z TNP obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po przerwaniu stosowania dazatynibu.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej u 1 pacjenta (<1%) leczonego dazatynibem stwierdzono QTcF >500 msec po co najmniej 12 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.4). Po co najmniej 60-miesięcznej obserwacji nie zgłoszono żadnych dodatkowych pacjentów z QTcF >500 msec.

W 5 badaniach klinicznych II fazy u pacjentów z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia imatynibem badania EKG (przed rozpoczęciem leczenia i we wcześniej wyznaczonych odstępach czasowych) wykonano u 865 pacjentów otrzymujących dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę, a uzyskane wyniki odczytywano centralnie. Odstęp QT korygowano o częstość rytmu serca, stosując wzór Fridericii. We wszystkich punktach czasowych w 8. dniu od rozpoczęcia podawania leku, średnia zmiana odstępu QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 4 - 6 msec (górna granica 95% przedziału ufności <7 msec). Spośród 2182 pacjentów z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia imatynibem, u 15 (1%) pacjentów otrzymujących dazatynib w ramach badań klinicznych zgłoszono działanie niepożądane w postaci wydłużenia odstępu QTc. U 21 pacjentów (1%) odnotowano wydłużenie QTcF >500 msec (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane związane z sercem

U pacjentów z czynnikami ryzyka lub z chorobą serca w wywiadzie należy dokładnie kontrolować, czy nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności serca; należy ich w odpowiedni sposób oceniać i leczyć (patrz punkt 4.4).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

W związku ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B. 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 u pacjentów w fazie przewlekłej CML z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia imatynibem (mediana czasu leczenia 30 miesięcy) wysięk w jamie opłucnej i zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca występowały rzadziej u pacjentów otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę niż w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Mielosupresję zgłaszano również rzadziej w leczonych grupach po podaniu 100 mg raz na dobę (patrz niżej Badania diagnostyczne). Mediana czasu leczenia z zastosowaniem dawki 100 mg raz na dobę wynosiła 37 miesięcy (zakres 1–91 miesięcy). Skumulowana częstość wybranych działań niepożądanych odnotowanych po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej 100 mg raz na dobę przedstawiono w tabeli 6a.

Tabela 6a Wybrane działania niepożądane zgłaszane podczas badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania (nietolerancja lub oporność na imatynib w fazie

przewlekłej CML)^a

	Obserwacja ≥2 lata		Obserwacja ≥5 lat		Obserwacja ≥7 lat	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Działanie niepożądane (Preferred Term)	Odsetek pacjentów (%)					
Biegunka	27	2	28	2	28	2
Retencja płynów	34	4	42	6	48	7
Obrzęk powierzchowny	18	0	21	0	22	0
Wysięk opłucnowy	18	2	24	4	28	5
Obrzęk uogólniony	3	0	4	0	4	0
Wysięk osierdziowy	2	1	2	1	3	1
Nadciśnienie płucne	0	0	0	0	2	1
Krwotok	11	1	11	1	12	1
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2	1	2	1	2	1

^a Wyniki z badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania zgłaszane u pacjentów (n=165) otrzymujących dazatynib w początkowej dawce 100 mg raz na dobę.

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej i ALL Ph+ mediana czasu trwania leczenia wynosiła 14 miesięcy dla fazy akceleracji w CML, 3 miesiące dla mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML, 4 miesiące dla limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML i 3 miesiące dla ALL Ph+. Wybrane działania niepożądane, które zaobserwowano po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej 140 mg raz na dobę, przedstawiono w tabeli 6b. 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 6b Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: CML w fazie zaawansowanej i ALL Ph⁺^a

Działanie niepożądane (Preferred Term)	140 mg raz na dobę n=304	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
	Odsetek pacjentów (%)	
Biegunka	28	3
Retencja płynów	33	7
Obrzęk powierzchowny	15	<1
Wysięk opłucnowy	20	6
Obrzęk uogólniony	2	0
Zastoinowa niewydolność serca / zaburzenia czynności serca ^b	1	0
Wysięk osierdziowy	2	1
Obrzęk płuc	1	1
Krwotok	23	8
Krwawienie z przewodu pokarmowego	8	6

^a Wyniki z badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania u pacjentów otrzymujących dazatynib w zalecanej dawce początkowej 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, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa.

Ponadto, przeprowadzono dwa badania w grupie 161 u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL, 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 Ph+ ALL 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 Ph+ ALL leczonych w sposób ciągły wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W tabeli 7. wymieniono działania niepożądane występujące w tych dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z częstością $\geq 10\%$ 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 7 Działania niepożądane zgłaszane u $\geq 10\%$ dzieci i młodzieży z ALL Ph+ otrzymujących dazatynib w sposób ciągły w skojarzeniu z chemioterapią (N=126)^a

Działanie niepożądane	Odsetek (%) pacjentów	
	Wszystkich stopni	Stopnia 3./4.
Gorączka neutropeniczna	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
Zmniejszony apetyt	10,3	4,8
Znużenie	10,3	0

^a W badaniu głównym 24 z łącznie 106 pacjentów otrzymało co najmniej raz dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, z czego 8 pacjentów otrzymywało wyłącznie proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Hematologia

W badaniu III fazy dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących dazatynib stwierdzono następujące nieprawidłowości stopnia 3. lub 4. w wynikach badań laboratoryjnych po co najmniej 12 miesiącach obserwacji: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) niedokrwistość (10%). Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny odsetek pacjentów z neutropenią, małopłytkowością i niedokrwistością wyniósł, odpowiednio 29%, 22% i 13%.

U leczonych dazatynibem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, u których wystąpiła mielosupresja stopnia 3. lub 4., powrót do stanu wyjściowego następował zwykle po krótkotrwałym przerwaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki; u 1,6% pacjentów po co najmniej 12 miesiącach obserwacji zaprzestano leczenia na stałe. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny odsetek przypadków trwałego przerwania leczenia z powodu mielosupresji stopnia 3. lub 4. wyniósł 2,3%.

U pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia imatynibem stwierdzano zgodnie niedobór krwinek (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). Jednak wystąpienie cytopenii było oczywiście zależne od stadium choroby. Częstość zaburzeń hematologicznych stopnia 3. lub 4. przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8 Zaburzenia hematologiczne stopnia 3./4. wg CTC w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia imatynibem^a

Faza przewlekła	Faza akceleracji	Mieloblastyczna postać	Limfoblastyczna postać przełomu
--------------------	---------------------	---------------------------	------------------------------------

	(n=165) ^b	(n=157) ^c	przełomu blastycznego (n=74) ^c	blastycznego i ALL Ph+ (n=168) ^c
	Odsetek pacjentów (%)			
Wskaźniki hematologiczne				
Neutropenia	36	58	77	76
Małopłytkowość	23	63	78	74
Niedokrwistość	13	47	74	44

^a Wyniki badania fazy III dotyczącego optymalizacji dawkowania odnotowane w 2-letnim okresie obserwacji.

^b Wyniki badania CA180-034 z zastosowaniem zalecanej dawki początkowej 100 mg raz na dobę.

^c Wyniki badania CA180-035 z zastosowaniem zalecanej dawki początkowej 140 mg raz na dobę.

Stopnie wg CTC: neutropenia (stopień 3. $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, stopień 4. $< 0,5 \times 10^9/l$); małopłytkowość (stopień 3. $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, stopień 4. $< 25 \times 10^9/l$); niedokrwistość (hemoglobina stopień 3. $\geq 65 - < 80$ g/l, stopień 4. < 65 g/l).

Łączny odsetek cytopenii stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę były podobne po 2 i 5 latach, w tym: neutropenii (35% vs. 36%), małopłytkowości (23% vs. 24%) i niedokrwistości (13% vs. 13%).

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego stopnia 3. lub 4., powrót do wartości prawidłowych następował na ogół po krótkotrwałym odstawieniu dazatynibu i (lub) zmniejszeniu jego dawki, zaś u 5% pacjentów konieczne było całkowite zakończenie leczenia. Większość pacjentów kontynuowała leczenie bez nawrotu objawów mielosupresji.

Wskaźniki biochemiczne

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, po co najmniej 12 miesiącach obserwacji zgłaszano hipofosfatemię stopnia 3. lub 4. u 4% pacjentów leczonych dazatynibem, a zwiększenie aktywności aminotransferaz, stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. u $\leq 1\%$ pacjentów. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny odsetek przypadków hipofosfatemii stopnia 3. lub 4. wynosił 7%, zwiększonego stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. 1%, a zwiększenia aktywności aminotransferaz stopnia 3. lub 4. pozostał na poziomie $< 1\%$. Nie odnotowano przypadków odstawienia dazatynibu z powodu zmian tych wskaźników biochemicznych.

2-letni okres obserwacji

Zwiększoną aktywność aminotransferaz lub stężenia bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u 1% pacjentów z CML (z opornością lub nietolerancją imatynibu) w fazie przewlekłej i u 1% do 7% pacjentów z zaawansowanymi postaciami CML oraz z ALL Ph+. Poziomy te wyrównywały się zwykle po zmniejszeniu dawki dazatynibu lub przerwaniu leczenia. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w fazie przewlekłej CML zwiększona aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny stopnia 3. lub 4. występowało u $\leq 1\%$ pacjentów z podobnie małą częstością w czterech leczonych grupach. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w fazie zaawansowanej CML i ALL Ph+ zwiększoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u od 1% do 5% pacjentów w grupach badanych.

U około 5% leczonych dazatynibem pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem wapnia w surowicy, w którymś momencie leczenia występowała przemijająca hipokalcemia stopnia 3. lub 4. Na ogół nie obserwowano związku między zmniejszeniem stężenia wapnia a objawami klinicznymi. U pacjentów, u których wystąpiła hipokalcemia stopnia 3. lub 4., stężenie wapnia normalizowało się po doustnej suplementacji wapniem.

Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3 i 4 obserwowano u pacjentów we wszystkich fazach CML, ale ze zwiększoną częstością u pacjentów z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z ALL Ph+. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 3. lub 4. notowano u $< 1\%$ pacjentów w fazie przewlekłej CML, a u pacjentów w fazie zaawansowanej CML ze wzrastającą częstością od 1% do 4%.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa dazatynibu w monoterapii u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP był porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych. 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 mniejszego w porównaniu z dorosłymi odsetka przypadków wysięku opłucnowego u dzieci i młodzieży.

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z CML częstość nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zgodna ze znanym profilem parametrów laboratoryjnych u dorosłych.

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

Szczególne grupy pacjentów

Wprawdzie profil bezpieczeństwa dazatynibu u osób w podeszłym wieku i u osób młodszych był podobny, ale u pacjentów w wieku 65 lat i starszych bardziej prawdopodobne jest wystąpienie częściej obserwowanych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, wysięk opłucnowy, duszność, kaszel, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, zaburzenia apetytu oraz rzadziej obserwowanych działań niepożądanych, takich jak wzdęcia, zawroty głowy, wysięk osierdziowy, zastoinowa niewydolność serca, zmniejszenie masy ciała. Stan tych pacjentów należy uważnie kontrolować (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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 fachowego 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, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania dazatynibu w trakcie badań klinicznych ogranicza się do pojedynczych przypadków. Największe przedawkowanie (280 mg na dobę przez jeden tydzień) zgłoszono u dwóch pacjentów; u obu wystąpiło znaczne zmniejszenie liczby płytek krwi. Ponieważ podawanie dazatynibu wiązało się z mielosupresją stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), u pacjentów, którzy przyjęli dawkę większą niż zalecana, należy uważnie kontrolować, czy nie występują objawy zahamowania czynności szpiku i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Kod ATC: L01EA02

Farmakodynamika

Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL i rodziny kinaz SRC, a także szeregu innych, wybranych kinaz onkogennych, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) i receptora PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym przy stężeniu 0,6-0,8 nM. Wiąże się zarówno z nieaktywną, jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

Mechanizm działania

W warunkach *in vitro* dazatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych reprezentujących odmiany białaczki wrażliwej i odpornej na imatynib. Te niekliniczne badania wskazują, że dazatynib może przełamać oporność na imatynib wynikającą ze zwiększonej ekspresji BCR-ABL, z mutacji domeny kinazy BCR-ABL, aktywacji alternatywnych dróg sygnalizacyjnych obejmujących kinazy rodziny SRC (LYN, HCK) oraz zwiększonej ekspresji genu determinującego oporność wielolekową. Dodatkowo dazatynib w stężeniach subnanomolarnych hamuje aktywność kinaz rodziny SRC.

W kilku oddzielnych badaniach *in vivo* z zastosowaniem mysiego modelu CML dazatynib zapobiegał progresji fazy przewlekłej CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z przeniesionymi od pacjentów komórkami CML rozwijającymi się w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu I fazy obserwowano odpowiedź hematologiczną i cytogenetyczną we wszystkich fazach CML i w ALL Ph+ u pierwszych 84 pacjentów, którzy byli leczeni i obserwowani aż do 27 miesięcy. Odpowiedź była trwała we wszystkich fazach CML i ALL Ph+.

Przeprowadzono cztery otwarte, jednoramienne, niekontrolowane badania kliniczne II fazy w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję imatynibu. Przeprowadzono jedno randomizowane, nieporównawcze badanie u pacjentów w fazie przewlekłej po niepowodzeniu wstępnego leczenia imatynibem w dawce 400 lub 600 mg. Początkowa dawka dazatynibu wynosiła 70 mg dwa razy na dobę. W celu uzyskania poprawy działania lub opanowania toksyczności dopuszczalne były zmiany dawki (patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono dwa randomizowane, otwarte badania III fazy oceniające skuteczność dazatynibu podawanego raz na dobę w porównaniu z podawaniem dwa razy na dobę. Ponadto przeprowadzono otwarte, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej.

Skuteczność dazatynibu oceniana jest na podstawie współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej.

Stołość odpowiedzi oraz szacowany wskaźnik przeżycia stanowią dodatkowe dowody na kliniczną skuteczność dazatynibu.

W badaniach klinicznych oceniano łącznie 2712 pacjentów, z których 23% miało co najmniej 65 lat, a 5% co najmniej 75 lat.

Faza przewlekła CML - pacjenci nowo zdiagnozowani

Przeprowadzono międzynarodowe, otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej 100 mg dazatynibu raz na dobę lub 400 mg imatynibu raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym był procent potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (cCCyR) w ciągu 12 miesięcy. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania cCCyR (miara trwałości odpowiedzi), czas do wystąpienia cCCyR, odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR), czas do wystąpienia MMR, czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS). Inne istotne wyniki skuteczności obejmowały odsetek chorych z CCyR i z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR). Badanie jest w toku.

Łącznie 519 pacjentów poddano randomizacji do grup terapeutycznych: 259 do grupy otrzymującej dazatynib i 260 do grupy otrzymującej imatynib. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w obu grupach była dobrze zrównoważona w odniesieniu do wieku (mediana wieku 46 lat w grupie dazatynibu i 49 lat w grupie imatynibu; odpowiednio, 10% i 11% stanowili pacjenci w wieku 65 lat lub starsi), płci (kobiety stanowiły odpowiednio 44% i 37%) oraz rasy (odpowiednio, 51% i 55% rasa kaukaska; 42% i 37% rasa azjatycka). Wyjściowy rozkład wg skali Hasforda był podobny w grupach

otrzymujących dazatynib i imatynib (odpowiednio, małe ryzyko: 33% i 34%; pośrednie ryzyko 48% i 47%; duże ryzyko: 19% i 19%).

W minimalnym 12-miesięcznym okresie obserwacji 85% pacjentów przydzielonych do grupy dazatynibu i 81% pacjentów przydzielonych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Przerwanie leczenia w ciągu 12 miesięcy z powodu progresji choroby nastąpiło u 3% pacjentów otrzymujących dazatynib i 5% pacjentów otrzymujących imatynib.

W minimalnym 60-miesięcznym okresie obserwacji 60% pacjentów przydzielonych do grupy dazatynibu i 63% pacjentów przydzielonych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Przerwanie leczenia w ciągu 60 miesięcy z powodu progresji choroby nastąpiło u 11% pacjentów otrzymujących dazatynib i 14% pacjentów otrzymujących imatynib.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 9. W ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia cCCyR osiągnięto u znacząco statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie dazatynibu niż w grupie imatynibu. Skuteczność dazatynibu konsekwentnie wykazano w różnych podgrupach, w tym dotyczących wieku, płci oraz wyjściowego stopnia ryzyka wg skali Hasforda.

Tabela 9 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu III fazy u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz w fazie przewlekłej

	Dazatynib N=259	Imatynib N=260	Wartość p
Wskaźnik odpowiedzi (95% CI)			
Odpowiedź cytogenetyczna			
w ciągu 12 miesięcy			
cCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	–
w ciągu 24 miesięcy			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	–
CCyR ^b	87,3%	82,3%	–
w ciągu 36 miesięcy			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	–
CCyR ^b	88,0%	83,5%	–
w ciągu 48 miesięcy			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	–
CCyR ^b	87,6%	83,8%	–
w ciągu 60 miesięcy			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	–
CCyR ^b	88,0%	83,8%	–
Większa odpowiedź molekularna^c			
12 miesięcy	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
24 miesiące	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	–
36 miesięcy	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	–
48 miesięcy	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	–
60 miesięcy	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Współczynnik ryzyka (HR)			
w ciągu 12 miesięcy (99,99% CI)			
Czas do cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Czas do MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Trwałość cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
w ciągu 24 miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		–
Czas do MMR	1,69 (1,34-2,12)		–
Trwałość cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		–
w ciągu 36miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		–
Czas do MMR	1,59 (1,28-1,99)		–
Trwałość cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		–
w ciągu 48 miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		–
Czas do MMR	1,55 (1,26-1,91)		–
Trwałość cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		–
w ciągu 60 miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Czas do MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Trwałość cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

- ^a Potwierdzoną pełną odpowiedź cytogenetyczną (cCCyR) definiuje się jako odpowiedź odnotowaną w dwóch kolejnych oznaczeniach (w odstępie co najmniej 28 dni).
- ^b Pełną odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) ocenia się na podstawie jednorazowej oceny cytogenetycznej szpiku.
- ^c Większą odpowiedź molekularną (w dowolnym czasie) definiowano według współczynnika BCR-ABL $\leq 0,1\%$ w oznaczeniu metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej ze standaryzacją wg skali międzynarodowej. Wyniki przedstawiają łączne wskaźniki reprezentujące minimalny okres obserwacji w ciągu określonego czasu.
- * Dostosowany do skali Hasforda I wskazujący istotność statystyczną przy określonym wcześniej nominalnym poziomie istotności.

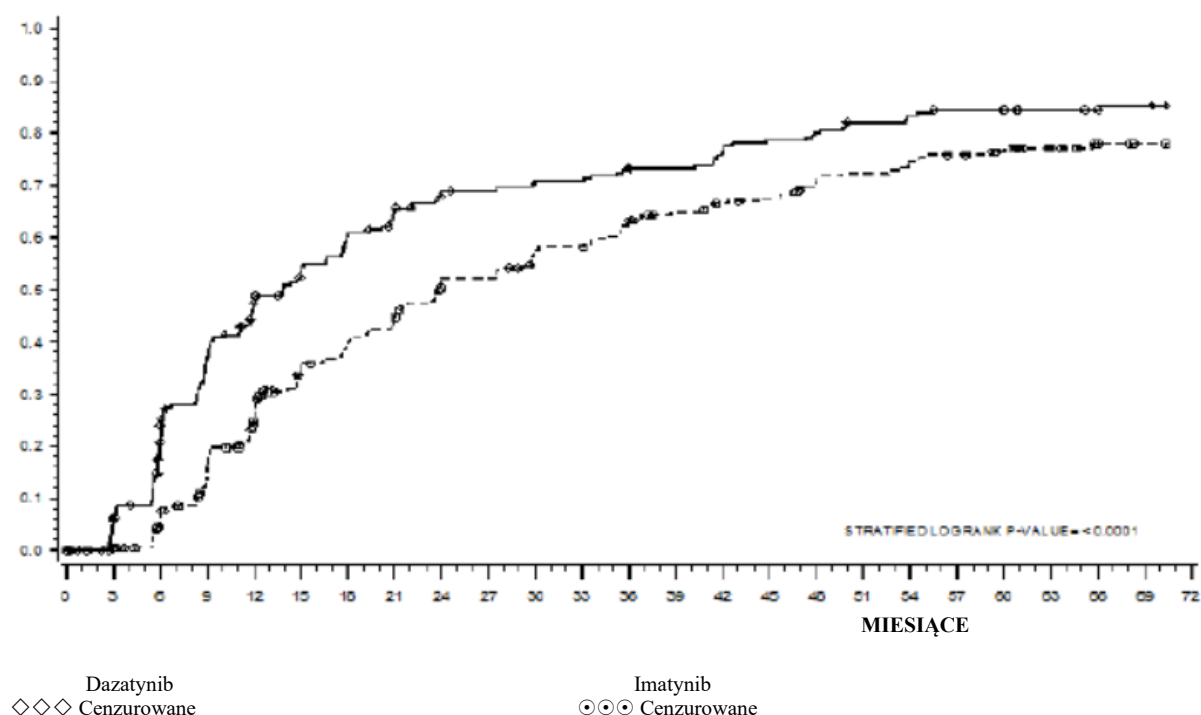
CI = przedział ufności

U pacjentów z potwierdzoną CCyR mediana czasu do wystąpienia cCCyR po 60-miesięcznej obserwacji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie otrzymującej dazatynib i 5,8 miesiąca w grupie otrzymującej imatynib. U pacjentów z MMR mediana czasu do uzyskania MMR po 60-miesięcznej obserwacji wynosiła 9,3 miesiąca w grupie otrzymującej dazatynib i 15,0 miesięcy w grupie otrzymującej imatynib. Wyniki te są zgodne z wynikami uzyskanymi po 12, 24 i 36 miesiącach.

Czas do uzyskania odpowiedzi MMR przedstawiono graficznie na *Rycinie 1*. Czas do uzyskania MMR był u pacjentów leczonych dazatynibem niezmiennie krótszy niż u pacjentów leczonych imatynibem.

Rycina 1 Estymator czasu Kaplana-Meiera do większej odpowiedzi molekularnej (MMR)

ODSETEK RESPONDENTÓW



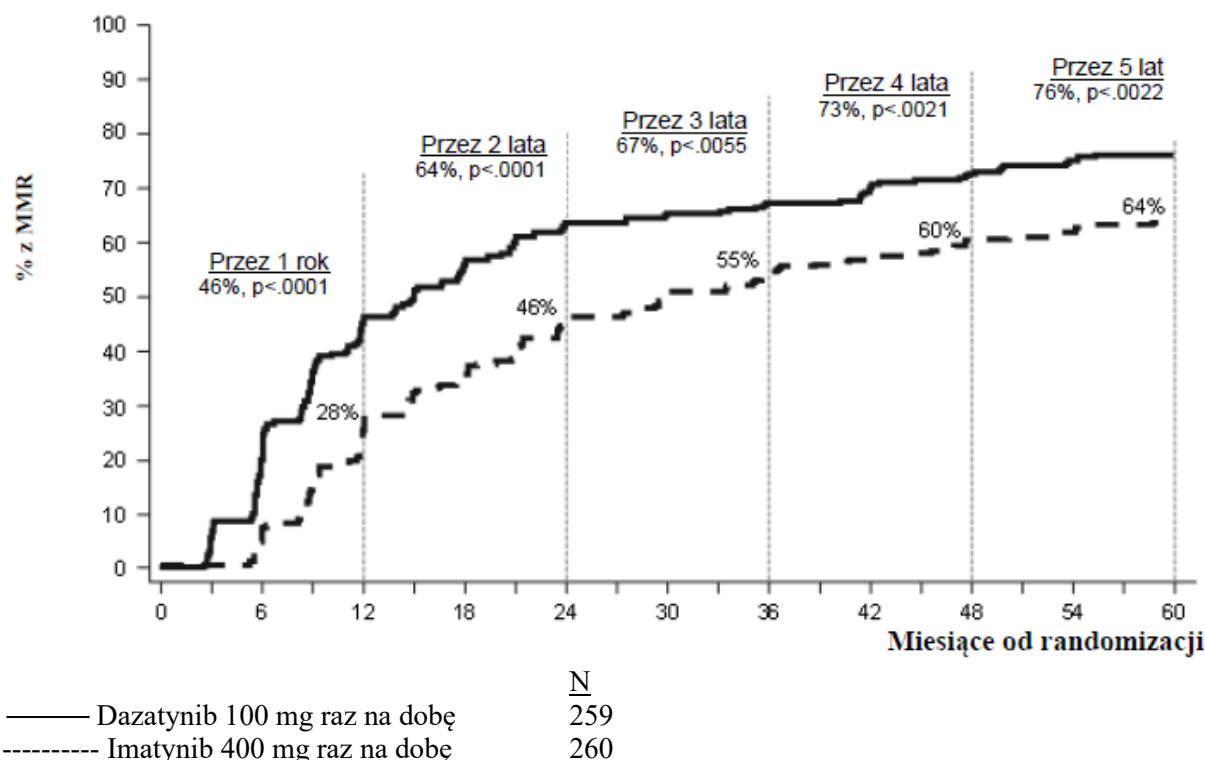
GRUPA	# RESPONDENCI / # RANDOMIZOWANI	WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA (95% CI)
Dazatynib	198/259	
Imatynib	167/260	
Dazatynib wobec imatynibu		1,54 (1,25 - 1,89)

Wskaźniki cCCyR w grupach leczonych, odpowiednio, dazatynibem i imatynibem w ciągu 3 miesięcy (54% i 30%), 6 miesięcy (70% i 56%), 9 miesięcy (75% i 63%), 24 miesięcy (80% i 74%), 36 miesięcy (83% i 77%), 48 miesięcy (83% i 79%) i 60 miesięcy (83% i 79%) były zgodne

z pierwszorzędnym punktem końcowym. Wskaźniki MMR w grupach leczonych, odpowiednio, dazatynibem i imatynibem w ciągu 3 miesięcy (8% i 0,4%), 6 miesięcy (27% i 8%), 9 miesięcy (39% i 18%), 12 miesięcy (46% i 28%), 24 miesięcy (64% i 46%), 36 miesięcy (67% i 55%), 48 miesięcy (73% i 60%) i 60 miesięcy (76% i 64%) były także zgodne z pierwszorzędnym punktem końcowym.

Wskaźniki MMR w poszczególnych punktach czasowych przedstawiono graficznie na *Rycinie 2*. Wskaźniki MMR były stale wyższe u pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem.

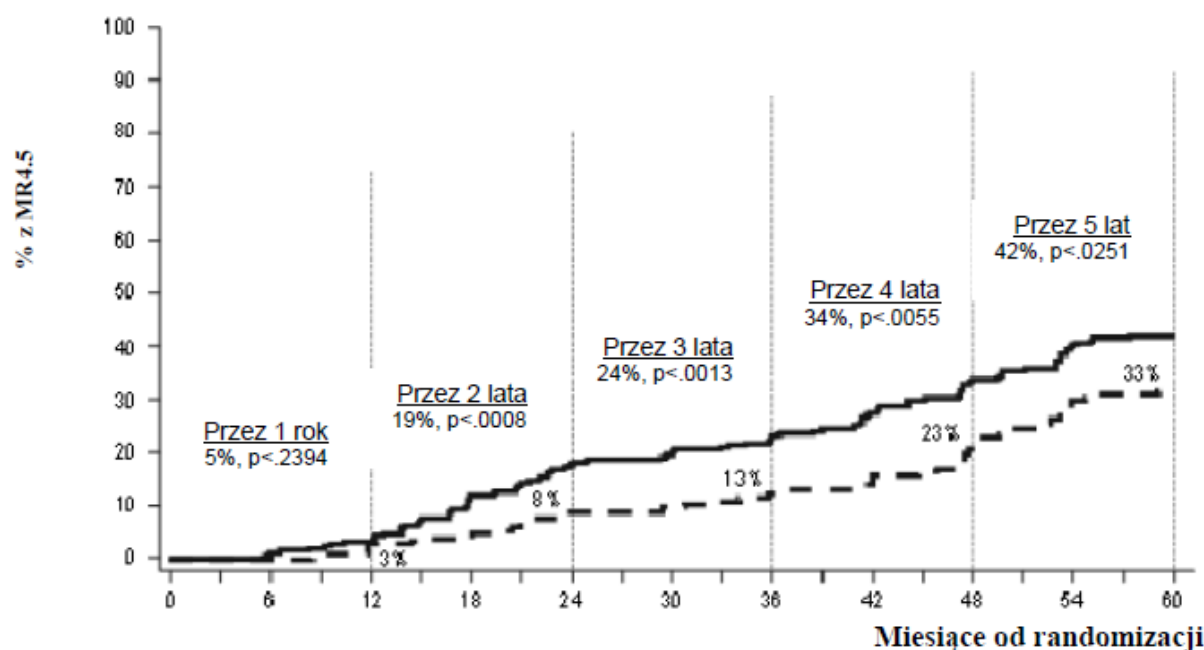
Rycina 2 Wskaźniki MMR w czasie - wszyscy poddani randomizacji pacjenci w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej



Odsetek pacjentów osiągających współczynnik BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (zmniejszenie 4-log) w dowolnym czasie był większy w grupie otrzymującej dazatynib niż w grupie otrzymującej imatynib (54,1% *versus* 45%). Odsetek pacjentów osiągających współczynnik BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (zmniejszenie 4,5-log) w dowolnym czasie był większy w grupie w grupie otrzymującej dazatynib niż w grupie otrzymującej imatynib (44% *versus* 34%).

Wskaźniki MR4.5 w czasie przedstawiono graficznie na *Rycinie 3*. Odsetki MR4.5 w czasie były stale wyższe u pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem.

Rycina 3 Wskaźniki MR4.5 w czasie - wszyscy poddani randomizacji pacjenci w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej



— Dazatynib 100 mg raz na dobę N
259
 - - - - - Imatynib 400 mg raz na dobę 260

Wskaźnik MMR w każdym czasie, w każdej z grup ryzyka określonych przez wskaźnik Hasforda był większy w grupie leczonych produktem SPRYCEL w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (niskiego ryzyka: 90% i 69%; pośredniego ryzyka: 71% i 65%; wysokiego ryzyka: 67% i 54%, odpowiednio).

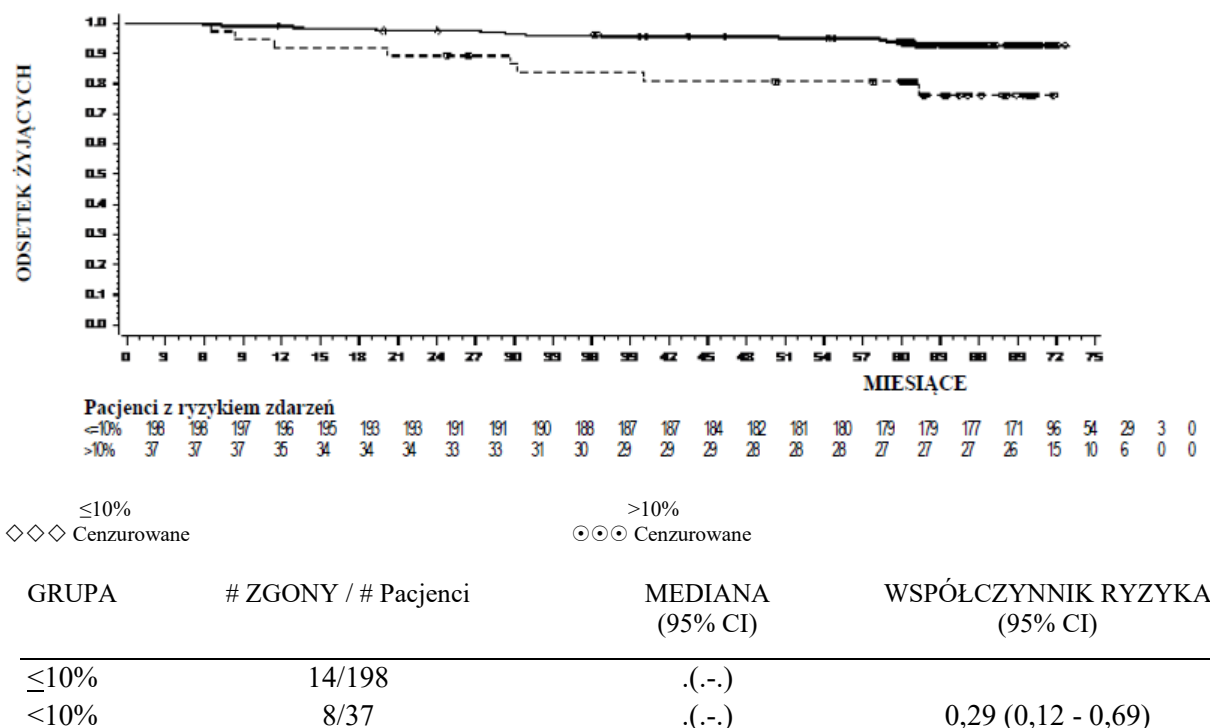
W dodatkowej analizie, więcej pacjentów leczonych dazatynibem (84%) uzyskało wczesną odpowiedź molekularną (definiowaną jako poziom BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 miesiącach) w porównaniu do pacjentów leczonych imatynibem (64%). Pacjenci uzyskujący wczesną odpowiedź molekularną mieli mniejsze ryzyko transformacji, wyższy wskaźnik czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wyższy wskaźnik całkowitego przeżycia (OS), jak przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10 Pacjenci leczeni dazatynibem z BCR-ABL $\leq 10\%$ i $>10\%$ po 3 miesiącach

Dazatynib N=235	Pacjenci z BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 miesiącach	Pacjenci z BCR-ABL $>10\%$ po 3 miesiącach
Odsetek pacjentów (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformacja po 60 miesiącach, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Wskaźnik PFS po 60 miesiącach (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Wskaźnik OS po 60 miesiącach (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Wartość OS w poszczególnych punktach czasowych przedstawiono graficznie na Rycinie 4. Wartość OS była stale wyższa wśród pacjentów leczonych dazatynibem, u których osiągnięto poziom BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 miesiącach, niż wśród pacjentów, u których nie osiągnięto takiego poziomu.

Rycina 4 Orientacyjny wykres całkowitego czasu przeżycia dla dazatynibu w zależności od poziomu BCR-ABL ($\leq 10\%$ lub $>10\%$) po 3 miesiącach w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej



Progresję choroby definiowano jako zwiększenie liczby krwinek białych mimo odpowiedniego postępowania terapeutycznego, utratę całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. complete haematologic response, CHR), częściowej CyR lub CCyR, progresję do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego albo zgon. Szacowany 60-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił 88,9% (CI: 84% - 92,4%) zarówno w grupie dazatynibu, jak i imatynibu. Po 60 miesiącach przejście do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego występowało u mniejszej liczby pacjentów leczonych dazatynibem (n=8; 3%) niż pacjentów leczonych imatynibem (n=15; 5,8%). Szacowany 60-miesięczny odsetek przeżyć pacjentów leczonych dazatynibem i imatynibem wynosił, odpowiednio 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) i 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Nie było różnic między dazatynibem a imatynibem w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia (OS) (HR 1,01; 95% CI: 0,58 - 1,73; p=0,9800) i czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) (HR 1,00; 95% CI: 0,58 - 1,72; p=0,9998).

W przypadku zgłoszenia progresji choroby lub przerwania leczenia dazatynibem albo imatynibem przeprowadzono sekwencjonowanie BCR-ABL na próbkach krwi pacjentów, o ile były dostępne. W obu grupach terapeutycznych zaobserwowano podobne wskaźniki mutacji. Mutacje wykryte u pacjentów leczonych dazatynibem obejmowały T315I, F317I/L i V299L. W grupie pacjentów leczonych imatynibem stwierdzono inny zakres mutacji. Na podstawie danych *in vitro* wydaje się, że dazatynib nie jest aktywny wobec mutacji T315I.

Faza przewlekła CML - Oporność lub nietolerancja wcześniejszego leczenia imatynibem

U pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu przeprowadzono dwa badania kliniczne. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności w tych badaniach była duża odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response, MCyR).

Badanie 1

Przeprowadzono otwarte, randomizowane, nieporównawcze, wieloośrodkowe badanie u pacjentów po niepowodzeniu wstępnego leczenia imatynibem w dawce 400 lub 600 mg. Pacjentów przydzielono losowo (2:1) do grupy otrzymującej dazatynib (70 mg dwa razy na dobę) lub imatynib (400 mg dwa razy na dobę). Zmiana na alternatywne ramię badania było możliwe, jeśli u pacjentów wykazano progresję choroby lub nietolerancję leczenia, której nie można było opanować przez modyfikację

dawki. Pierwszorzędnym punktem końcowym była MCyR w 12. tygodniu. Uzyskano wyniki od 150 pacjentów: 101 było przydzielonych do grupy otrzymującej dazatynib, a 49 do grupy otrzymującej imatynib (wszyscy byli oporni na imatynib). Mediana czasu od rozpoznania do randomizacji wynosiła 64 miesiące w grupie dazatynibu i 52 miesiące w grupie imatynibu.

Wszyscy pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni. Po wcześniejszej terapii imatynibem całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR) uzyskano u 93% wszystkich pacjentów. Wcześniejszą dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) po leczeniu imatynibem osiągnęło 28% pacjentów w ramieniu dazatynibu i 29% pacjentów w ramieniu imatynibu. Mediana czasu leczenia wyniosła 23 miesiące w grupie dazatynibu (44% pacjentów leczonych >24 miesiące do chwili obecnej) oraz 3 miesiące dla imatynibu (10% pacjentów leczonych >24 miesiące do chwili obecnej). Przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia 93% pacjentów w ramieniu dazatynibu i 82% pacjentów w ramieniu imatynibu osiągnęło całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR).

Po 3 miesiącach dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) obserwowano częściej w ramieniu dazatynibu (36%) niż w ramieniu imatynibu (29%). Co ważne, w ramieniu dazatynibu 22% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR), podczas gdy w ramieniu imatynibu taką odpowiedź osiągnęło tylko 8% pacjentów. Po dłuższym leczeniu i okresie obserwacji (mediana 24 miesiące) MCyR osiągnęło 53% pacjentów leczonych dazatynibem (CCyR u 44%) i 33% pacjentów leczonych imatynibem (CCyR u 18%) przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia. Spośród pacjentów, którzy przed włączeniem do badania otrzymywali imatynib w dawce 400 mg, MCyR osiągnęło 61% pacjentów otrzymujących dazatynib i 50% pacjentów otrzymujących imatynib. Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, odsetek pacjentów, u których MCyR utrzymała się przez 1 rok, wynosił 92% (95% CI: [85%-100%]) dla dazatynibu (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) i 74% (95% CI: [49%-100%]) dla imatynibu (CCyR 100%). Odsetek pacjentów, u których MCyR utrzymał się przez 18 miesięcy, wynosił 90% (95% CI: [82%-98%]) dla dazatynibu (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) i 74% (95% CI: [49%-100%]) dla imatynibu (CCyR 100%).

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, odsetek pacjentów z rocznym okresem przeżycia bez postępu choroby (PFS) wynosił 91% (95% CI: [85%-97%]) dla dazatynibu i 73% (95% CI: [54%-91%]) dla imatynibu, a pacjentów z dwuletnim PFS wynosił 86% (95% CI: [78%-93%]) dla dazatynibu i 65% (95% CI: [43%-87%]) dla imatynibu.

Niepowodzenie leczenia (zdefiniowane jako progresja choroby lub przeniesienie do innego programu leczenia [brak odpowiedzi, nietolerancja badanego produktu leczniczego itp.]) odnotowano u 43% pacjentów otrzymujących dazatynib i u 82% pacjentów otrzymujących imatynib.

Procent większej odpowiedzi molekularnej (definiowanej jako BCR-ABL/kontrolowane transkrypty $\leq 0,1\%$ przez RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej) przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia wynosił 29% dla dazatynibu i 12% dla imatynibu.

Badanie 2

Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie u pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu (tj. u pacjentów, u których w czasie leczenia imatynibem wystąpiły istotne objawy toksyczności, uniemożliwiające dalsze leczenie).

Łącznie 387 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (288 z opornością na imatynib i 99 nietolerujących imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do rozpoczęcia leczenia wyniosła 61 miesięcy. Większość pacjentów (53%) otrzymywało wcześniej imatynib przez ponad 3 lata. Większość pacjentów z opornością (72%) otrzymywało >600 mg imatynibu. Poza imatynibem 35% pacjentów otrzymywało wcześniej chemioterapię cytotoksyczną, 65% otrzymywało wcześniej interferon, a 10% poddanych było wcześniej przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku. U 38% pacjentów stwierdzono obecność podstawowych mutacji o znanej odpowiedzialności za oporność na imatynib. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 24 miesiące (przy 51% pacjentów leczonych >24 miesiące do chwili obecnej). Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 11. MCyR osiągnięto u 55% pacjentów opornych na imatynib i u 82% pacjentów, którzy nie tolerowali imatynibu. Po minimalnym czasie obserwacji wynoszącym 24 miesiące, u 21 z 240 pacjentów, którzy osiągnęli dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR), stwierdzono progresję choroby

i u tych pacjentów nieosiągnięta została mediana czasu trwania dużej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera 95% (95% CI: [92%-98%]) pacjentów utrzymała MCyR przez 1 rok, a 88% (95% CI: [83%-93%]) przez 2 lata. Odsetek pacjentów, u których CCyR utrzymał się przez 1 rok, wynosił 97% (95% CI: [94%-99%]), a przez 2 lata 90% (95% CI: [86%-95%]).

42% pacjentów z opornością na imatynib, którzy nie uzyskali wcześniej MCyR po zastosowaniu imatynibu (n=188), uzyskało MCyR po podaniu dazatynibu.

U 38% pacjentów włączonych do tego badania stwierdzono 45 różnych typów mutacji BCR-ABL. Całkowitą odpowiedź hematologiczną lub MCyR uzyskano u pacjentów z licznymi typami mutacji BCR-ABL związanymi z opornością na imatynib, z wyjątkiem T315I. Procent MCyR w 2. roku był podobny bez względu na to, czy na początku leczenia pacjenci mieli mutacje BCR-ABL, P-loop mutacje, czy nie mieli mutacji (odpowiednio 63%, 61% i 62%).

Dla pacjentów z opornością na imatynib przewidywany PFS wynosił 88% (95% CI: [84%-92%]) dla 1 roku i 75% (95% CI: [69%-81%]) dla 2 lat. Dla pacjentów, którzy nie tolerują imatynibu, przewidywany PFS wynosił 98% (95% CI: [95%-100%]) dla 1 roku i 94% (95% CI: [88%-99%]) dla 2 lat.

Większa odpowiedź molekularna po 24 miesiącach wynosiła 45% (35% u pacjentów opornych na imatynib i 74% u pacjentów nietolerujących imatynibu).

Faza akceleracji CML

U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję imatynibu przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie. Łącznie 174 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (161 z opornością i 13 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do rozpoczęcia leczenia wynosiła 82 miesiące. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 14 miesięcy (przy 31% pacjentów leczonych >24 miesiące do chwili obecnej).

Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 46% (oceniony u 41 pacjentów z CCyR). Inne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 11.

Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego CML

U pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie. Łącznie 109 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (99 z opornością i 10 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do rozpoczęcia leczenia wynosił 48 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3,5 miesiąca (przy 12% pacjentów leczonych >24 miesiące do chwili obecnej). Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 68% (oceniony u 19 pacjentów z CCyR). Inne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 11.

Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML i ALL Ph+

U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z ALL Ph+, z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia imatynibem przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie. Łącznie 48 pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (42 z opornością i 6 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do rozpoczęcia leczenia wynosiła 28 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące (przy 2% pacjentów leczonych >24 miesiące do chwili obecnej). Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 50% (oceniony u wszystkich 22 leczonych pacjentów z CCyR). Dodatkowo 46 pacjentów z ALL Ph+ otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (44 z opornością i 2 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do rozpoczęcia leczenia wynosiła 18 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące (przy 7% pacjentów leczonych >24 miesiące do chwili obecnej). Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 52% (oceniony u wszystkich 25 leczonych pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 11. Warto zauważyć, że szybko osiągano dużą odpowiedź hematologiczną (MaHR) (w większości przypadków w ciągu 35 dni od pierwszej dawki dazatynibu dla pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz w ciągu 55 dni dla pacjentów z ALL Ph+).

Tabela 11 Skuteczność dazatynibu w jednoramiennych badaniach klinicznych II fazy

	Faza przewlekła (n=387)	Faza akceleracji (n=174)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n=109)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n=48)	ALL Ph+ (n=46)
Odpowiedź hematologiczna^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Czas trwania MaHR (%; ocena wg Kaplana-Meiera)					
1 rok	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 lata	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Przeżycie (%; ocena wg Kaplana-Meiera)					
Bez progresji choroby					
1 rok	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 lata	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Łącznie					
1 rok	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 lata	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Dane przedstawione w tej tabeli pochodzą z badań z zastosowaniem dawki początkowej 70 mg dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa, patrz punkt 4.2.

^a Pogrubionym drukiem przedstawiono wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych.

^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi potwierdzone po 4 tygodniach): duża odpowiedź hematologiczna (MaHR) = całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) + brak objawów białaczki (NEL - no evidence of leukemia).

CHR (faza przewlekła CML): liczba krwinek białych (WBC) \leq GGN laboratoryjnej w danej instytucji, liczba płytek krwi $<450\ 000/\text{mm}^3$, brak blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, $<5\%$ mielocytów oraz metamielocytów we krwi obwodowej, $<20\%$ bazofilów we krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

CHR (zaawansowana CML/ALL Ph+): WBC \leq górnej granicy normy laboratoryjnej w danej instytucji, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, brak blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku $\leq 5\%$, $<5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej, $<20\%$ bazofilów we krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

NEL: te same kryteria, jak dla CHR, ale ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ i $<1000/\text{mm}^3$ lub liczba płytek krwi $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

^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.

Nie oceniono w pełni wyników uzyskanych u biorców szpiku po leczeniu dazatynibem.

Badania kliniczne III fazy u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie

przełomu blastycznego i ALL Ph+, którzy byli oporni lub nie tolerowali imatynibu

Przeprowadzono dwa randomizowane, otwarte badania porównujące skuteczność dazatynibu podawanego raz na dobę i dazatynibu podawanego dwa razy na dobę. Opisane niżej wyniki pochodzą z co najmniej 2- i 7-letniej obserwacji po rozpoczęciu leczenia dazatynibem.

Badanie 1

W badaniu fazy przewlekłej CML pierwszorzędowym punktem końcowym był MCyR u pacjentów z opornością na imatynib. Głównym drugorzędowym punktem końcowym był MCyR podzielony przez dawkę dobową u pacjentów z opornością na imatynib. Do innych drugorzędowych punktów końcowych należały: czas trwania MCyR, PFS i całkowity czas przeżycia. Łącznie 670 pacjentów, z których 497 było opornych na imatynib, przydzielono losowo do grup otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu trwania leczenia wszystkich pacjentów nadal leczonych z co najmniej 5-letnim okresem obserwacji (n=205) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28-66 miesięcy). Mediana czasu leczenia wszystkich pacjentów po 7-letniej obserwacji wynosiła 29,8 miesiąca (zakres <1-92,9 miesiąca).

Skuteczność osiągnięto we wszystkich grupach leczonych dazatynibem podawanym raz na dobę: w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (różnica w MCyR 1,9%; przy 95% przedziale ufności [-6,8% - 10,6%]) wykazano porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) z podawaniem 2 razy na dobę; jednak przy dawkowaniu 100 mg raz na dobę wykazano większe bezpieczeństwo i tolerancję. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabelach 12 i 13.

Tabela 12 Skuteczność dazatynibu w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: oporność lub nietolerancja imatynibu w fazie przewlekłej CML (wyniki po 2 latach)^a

Wszyscy pacjenci	n=167
Pacjenci z opornością na imatynib	n=124
Odpowiedź hematologiczna^b (%) (95% CI)	
CHR	92% (86–95)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%) (95% CI)	
MCyR	
Wszyscy pacjenci	63% (56–71)
Pacjenci z opornością na imatynib	59% (50–68)
CCyR	
Wszyscy pacjenci	50% (42–58)
Pacjenci z opornością na imatynib	44% (35–53)
Większa odpowiedź molekularna u pacjentów uzyskujących CCyR^d (%) (95% CI)	
Wszyscy pacjenci	69% (58–79)
Pacjenci z opornością na imatynib	72% (58–83)

^a Wyniki odnotowane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej 100 mg raz na dobę.

^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi potwierdzone po 4 tygodniach): całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) (faza przewlekła CML): liczba krwinek białych (WBC) \leq GGN laboratoryjnej w danej instytucji, liczba płytek krwi $<450\ 000/\text{mm}^3$, brak blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, $<5\%$ mielocytów oraz metamielocytów we krwi obwodowej, liczba bazofilów we krwi obwodowej $<20\%$ oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

^c Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa ($>0\%$ – 35%). Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) (0%– 35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą, jak i częściową.

^d Kryteria większej odpowiedzi molekularnej: określona jako współczynnik BCR-ABL/gen kontrolny $\leq 0,1\%$ oznaczony metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej.

Tabela 13 Długotrwała skuteczność dazatynibu w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: pacjenci z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją imatynibu^a

	Minimalny okres obserwacji			
	1 rok	2 lata	5 lat	7 lat
Większa odpowiedź molekularna				
Wszyscy pacjenci	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pacjenci z opornością na imatynib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pacjenci nietolerujący imatynibu	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Przeżycie bez progresji choroby^b				
Wszyscy pacjenci	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Pacjenci z opornością na imatynib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Pacjenci nietolerujący imatynibu	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Całkowity czas przeżycia				
Wszyscy pacjenci	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Pacjenci z opornością na imatynib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Pacjenci nietolerujący imatynibu	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Wyniki uzyskane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej 100 mg raz na dobę.

^b Progresję definiowano jako zwiększenie liczby białych krwinek (WBC), utratę CHR lub MCyR, zwiększenie metafaz Ph+ o $\geq 30\%$, potwierdzoną chorobę AP/BP lub zgon. PFS oceniano według zasad zgodnych z zaplanowanym leczeniem, a pacjentów obserwowano pod względem zdarzeń, łącznie z kolejną terapią.

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, odsetek pacjentów otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę, którzy utrzymali MCyR przez 18 miesięcy, wynosił 93% (95% CI: [88%-98%]).

Skuteczność oceniano również u pacjentów, którzy nie tolerowali imatynibu. W tej populacji pacjentów, którzy otrzymywali 100 mg raz na dobę, MCyR uzyskano u 77%, a CCyR u 67%.

Badanie 2

W badaniu fazy zaawansowanej CML i ALL Ph+ pierwszorzędowym punktem końcowym była MaHR. Łącznie 611 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dazatynib w dawce 140 mg raz na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła około 6 miesięcy (zakres 0,03–31 miesięcy).

W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego określającego skuteczność, dawkowanie raz na dobę miało porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) z dawkowaniem dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; przy 95% przedziale ufności [-7,1% - 8,7%]); jednak podczas dawkowania 140 mg raz na dobę wykazano większe bezpieczeństwo i tolerancję. Wskaźniki odpowiedzi przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14 Skuteczność dazatynibu w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: faza zaawansowana CML i ALL Ph+ (wyniki po 2 latach)^a

	Faza akceleracji (n=158)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n=75)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n=33)	ALL Ph+ (n=40)
MaHR^b	66%	28%	42%	38%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
CHR^b	47%	17%	21%	33%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL^b	19%	11%	21%	5%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)

MCyR^c	39%	28%	52%	70%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
CCyR	32%	17%	39%	50%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^a Wyniki zgłaszane 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) = całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) + brak objawów białaczki (NEL).

CHR: liczba krwinek białych (WBC) \leq GGN laboratoryjnej w danej instytucji, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ liczba płytek krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$, brak blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej, $< 20\%$ bazofilów we krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

NEL: te same kryteria, jak dla CHR, ale ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$ lub liczba płytek krwi $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

^c MCyR obejmuje odpowiedź całkowitą (0% metafaz Ph+) i częściową ($> 0\%$ –35%).

CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

U pacjentów z CML w fazie akceleracji leczonych dazatynibem w dawce 140 mg raz na dobę nie osiągnięto mediany MaHR ani mediany całkowitego przeżycia, a mediana PFS wynosiła 25 miesięcy.

U pacjentów z mieloblastyczną postacią przełomu blastycznego leczonych dazatynibem w dawce 140 mg raz na dobę mediana MaHR wynosiła 8 miesięcy, mediana PFS wynosiła 4 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia 8 miesięcy. U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego leczonych dazatynibem w dawce 140 mg raz na dobę mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy, mediana PFS wynosiła 5 miesięcy, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła 11 miesięcy.

U pacjentów z ALL Ph+ otrzymujących dazatynib w dawce 140 mg raz na dobę mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy, mediana PFS wynosiła 4 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia 7 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z CML

130 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej (CML CP) poddawano leczeniu w ramach dwóch badań klinicznych. W otwartym badaniu I fazy bez randomizacji, mającym na celu ustalenie właściwej dawki leku i w otwartym badaniu II fazy bez randomizacji 84 pacjentów (wyłącznie z badania II fazy) miało nowo rozpoznaną CML CP, a u 46 pacjentów (17 z badania I fazy i 29 z badania II fazy) stwierdzono nietolerancję lub oporność na wcześniejsze leczenie imatynibem. U 97 spośród 130 pacjentów z CML CP stosowano dazatynib w tabletkach w dawce 60 mg/m² pc. raz na dobę (u pacjentów z dużą powierzchnią ciała dawka maksymalna 100 mg raz na dobę). Pacjenci byli leczeni do chwili wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Kluczowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były: całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR), większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) i większa odpowiedź molekularna (MMR). Wyniki przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15 Skuteczność dazatynibu u dzieci i młodzieży z CML CP.
Łączna odpowiedź w czasie przy minimalnym okresie obserwacji

	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy	24 miesiące
CCyR	43,1%	66,7%	96,1%	96,1%

(95%CI) Nowo zdiagnozowani (N=51) ^a	(29,3; 57,8)	(52,1; 79,2)	(86,5; 99,5)	(86,5; 99,5)
Leczeni wcześniej imatynibem (N=46) ^b	45,7% (30,9; 61,0)	71,1% (56,5; 84,0)	78,3% (63,6; 89,1)	82,6% (68,6; 92,2)
MCyR (95%CI) Nowo zdiagnozowani (N=51) ^a	60,8% (46,1; 74,2)	90,2% (78,6; 96,7)	98,0% (89,6; 100)	98,0% (89,6; 100)
Leczeni wcześniej imatynibem (N=46) ^b	60,9% (45,4; 74,9)	82,6% (68,6; 92,2)	89,1% (76,4; 96,4)	89,1% (76,4; 96,4)
MMR (95%CI) Nowo zdiagnozowani (N=51) ^a	7,8% (2,2; 18,9)	31,4% (19,1; 45,9)	56,9% (42,2; 70,7)	74,5% (60,4; 85,7)
Leczeni wcześniej imatynibem (N=46) ^b	15,2% (6,8; 28,9)	26,1% (14,3; 41,1)	39,1% (25,1; 54,6)	52,2% (36,9; 67,1)

^a Pacjenci (dzieci i młodzież) z badania II fazy dotyczącego nowo rozpoznanej CML CP otrzymujący produkt leczniczy w postaci tabletek doustnych

^b Pacjenci (dzieci i młodzież) z badania I i II fazy dotyczących CML CP, z opornością lub nietolerancją imatynibu, otrzymujący produkt leczniczy w postaci tabletek doustnych

Po co najmniej 7 latach obserwacji w badaniu I fazy u 17 pacjentów (dzieci i młodzież) z CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 53,6 miesiąca, a wskaźnik całkowitego przeżycia (OS) 82,4%.

W badaniu II fazy u pacjentów (dzieci i młodzież) otrzymujących produkt leczniczy w postaci tabletek, szacowany wskaźnik 24-miesięcznych PFS u 51 pacjentów z nowo rozpoznaną CML CP wynosił 94,0% (82,6; 98,0), a u 29 pacjentów z CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu wynosił 81,7% (61,4; 92,0). Po 24 miesiącach obserwacji wskaźnik OS u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą wynosił 100%, a u pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu wynosił 96,6%. W badaniu II fazy u 1 pacjenta z nowo rozpoznaną chorobą i u 2 pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu nastąpiła progresja choroby do CML w fazie blastycznej.

U 33 dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną CML CP stosowano proszek do sporządzania zawiesiny doustnej z dazatynibem w dawce 72 mg/m² pc. Ta dawka odpowiada ekspozycji mniejszej o 30% w porównaniu z zalecaną dawką. Po 12 miesiącach wskaźnik CCyR u tych pacjentów wynosił 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)], a wskaźnik MMR 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)].

Wśród otrzymujących dazatynib dzieci i młodzieży z CML CP, leczonych wcześniej imatynibem, mutacjami wykrywanymi pod koniec leczenia były: T315A, E255K i F317L. Jednak mutacje E255K i F317L wykrywano również przed leczeniem. U pacjentów z nowo rozpoznaną CML CP nie wykryto żadnych mutacji pod koniec leczenia.

Dzieci i młodzież z ALL

Skuteczność dazatynibu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniu głównym z udziałem pacjentów (dzieci w wieku powyżej jednego roku i młodzież) z nowo rozpoznaną ALL Ph⁺.

W tym wieloośrodkowym badaniu II fazy z historyczną grupą kontrolną oceniano dazatynib podawany w uzupełnieniu standardowej chemioterapii. 106 pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph⁺ (104 pacjentów z potwierdzoną ALL Ph⁺) otrzymywało dazatynib w dawce dobowej 60 mg/m² w sposób ciągły przez maksymalnie 24 miesiące, w skojarzeniu z chemioterapią. 82 pacjentów otrzymywało wyłącznie dazatynib w tabletkach, a 24 pacjentów przynajmniej raz otrzymało dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, z czego 8 pacjentów przyjmowało 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 wyniósł 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% i 84%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę dazatynibu oceniano u 229 zdrowych dorosłych osób i u 84 pacjentów.

Wchłanianie

U pacjentów dazatynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie osiąga po 0,5–3 godzinach. Po podaniu doustnym zwiększenie średniej ekspozycji (AUC_T) jest prawie proporcjonalne do zwiększenia dawki w zakresie dawek od 25 mg do 120 mg dwa razy na dobę. Średni końcowy okres półtrwania dazatynibu u pacjentów wynosi w przybliżeniu 5–6 godzin.

U zdrowych osób podanie dazatynibu 30 minut po posiłku bogatotłuszczowym w jednorazowej dawce 100 mg spowodowało zwiększenie o 14% średniej wartości AUC. Posiłek z małą zawartością tłuszczu podany 30 minut przed przyjęciem dazatynibu powodował zwiększenie średniej wartości AUC o 21%. Obserwowany wpływ pożywienia nie jest przyczyną klinicznie znaczących zmian ekspozycji. Zmienność ekspozycji na dazatynib jest większa w przypadku podawania na czczo (47% CV) w porównaniu do podawania z posiłkiem o małej zawartości tłuszczu (39% CV) i z posiłkiem wysokotłuszczowym (32% CV).

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów oszacowano, że zmienność ekspozycji na dazatynib wynika głównie z wewnątrzosobniczej zmienności w biodostępności (44% CV), a w mniejszym stopniu ze względu na zmienność międzyosobniczą w biodostępności i zmienność międzyosobniczą wartości klirensu (odpowiednio 30% i 32% CV). Nie należy oczekiwać, że losowa zmienność wewnątrzosobnicza ekspozycji wpłynie na wartość łącznej ekspozycji oraz skuteczność lub bezpieczeństwo.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dazatynibu u pacjentów jest duża (2505 l), współczynnik zmienności CV% 93%, co wskazuje na rozległą dystrybucję w przestrzeni pozanaczyniowej. Z badań *in vitro* wynika, że dazatynib w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z białkami osocza w około 96%.

Metabolizm

Dazatynib jest u ludzi w znacznym stopniu metabolizowany z udziałem licznych enzymów. Po podaniu zdrowym osobom 100 mg dazatynibu znakowanego ^{14}C , dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 29% całej radioaktywności oznaczonej w osoczu. Stężenie w osoczu i aktywność oznaczana *in vitro* wskazuje, że mało prawdopodobne jest, aby metabolity dazatynibu odgrywały istotną rolę w obserwowanym działaniu farmakologicznym produktu leczniczego. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm dazatynibu jest CYP3A4.

Wydalenie

Średnia końcowy okres półtrwania dazatynibu wynosi 3 do 5 godzin. Średni pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 363,8 l/godzinę (CV% 81,3%). Dazatynib wydalany jest przede wszystkim w kale, głównie w postaci metabolitów. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki dazatynibu znakowanego ^{14}C , około 89% tej dawki wydalone zostało w ciągu 10 dni, a 4% radioaktywności stwierdzano w moczu i 85% w kale. Niezmieniony dazatynib

stanowił 0,1% całości wydalanej w moczu i 19% całości wydalanej w kale, zaś 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 podano dawkę 20 mg. Wyniki porównano z wynikami uzyskanymi u odpowiednio dobranych zdrowych osób, którym podano 70 mg dazatynibu. W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości C_{max} i AUC dazatynibu (dostosowane do dawki 70 mg) były zmniejszone odpowiednio o 47% i 8%, zaś u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zmniejszone były odpowiednio o 43% i 28% (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dazatynib i jego metabolity są w minimalnym stopniu wydane przez nerki.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę dazatynibu oceniano u 104 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z białaczką lub guzami litymi (72 z nich otrzymywało produkt leczniczy w postaci tabletek, a 32 w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej).

W badaniu farmakokinetyki u dzieci i młodzieży okazało się, że ekspozycja na dazatynib z normalizacją dawki (C_{avg} , C_{min} i C_{max}) u 21 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CP CML) oraz 16 pacjentów z ALL Ph+ jest podobna.

Farmakokinetykę dazatynibu w postaci tabletek oceniano u 72 pacjentów pediatrycznych z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką albo z guzami litymi otrzymujących doustnie dawki od 60 do 120 mg/m² pc. raz na dobę i od 50 do 110 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Połączono dane z dwóch badań i wykazano, że dazatynib był szybko wchłaniany. Średnią wartość T_{max} obserwowano po upływie od 0,5 do 6 godzin, a średni okres półtrwania wynosił od 2 do 5 godzin w odniesieniu do wszystkich dawek i wszystkich grup wiekowych. Farmakokinetyka dazatynibu była proporcjonalna do dawki, stwierdzono zależność od dawki zwiększenie ekspozycji u dzieci i młodzieży. Nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce dazatynibu u dzieci i u młodzieży. Średnie geometryczne wartości C_{max} , AUC_{0-T} i AUC_{INF} znormalizowanych względem dawki okazała się podobna u dzieci i u młodzieży po zastosowaniu różnych dawek. Na podstawie symulacji opartej na modelu farmakokinetyki populacyjnej przewidziano, że zalecane w punkcie 4.2 dawkowanie dazatynibu w tabletkach zależne od przedziałów masy ciała powinno zapewnić podobną ekspozycję, jak uzyskana po podaniu tabletek z dazatynibem w dawce 60 mg/m² pc. Dane te należy brać pod uwagę w przypadku planowanej zamiany tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej lub odwrotnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa dazatynibu oceniano w szeregu nieklinicznych badań *in vitro* i *in vivo* u myszy, szczurów, małp i królików.

Główne działanie toksyczne dotyczyło przewodu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego. Toksyczne działanie na przewód pokarmowy u szczurów i małp było czynnikiem ograniczającym dawkę, gdyż u obu gatunków jelito było narządem docelowym. U szczurów minimalne do lekkiego zmniejszenie wartości parametrów czerwonekrwinkowych przebiegało ze zmianami dotyczącymi szpiku kostnego. Podobne zmiany występowały, choć rzadziej, u małp. Toksyczne działanie na układ limfatyczny u szczurów obejmowało zmniejszenie liczby limfocytów w węzłach chłonnych, śledzionie i grasicy oraz zmniejszenie masy narządów limfoidalnych. Zmiany dotyczące przewodu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego były odwracalne i ustępowały po przerwaniu leczenia.

Zmiany w nerkach u małp otrzymujących dazatynib przez okres do 9 miesięcy ograniczały się do zwiększenia śródmiąższowej mineralizacji nerek. W badaniu toksyczności po podaniu jednorazowym u małp zaobserwowano krwotok skórny. Działania tego nie odnotowano w badaniach po podaniu

wielokrotnym u małp lub u szczurów. U szczurów dazatynib hamował agregację płytek krwi *in vitro* i wydłużał czas krwawienia *in vivo*, lecz nie powodował samoistnych krwotoków.

Badania działania dazatynibu *in vitro* na kanał potasowy hERG i na włókna Purkiniego wskazują na możliwość wydłużania czasu repolaryzacji komórek (odstęp QT). Jednak w badaniu *in vivo* po podaniu pojedynczej dawki dazatynibu małpom z zachowaną świadomością nie stwierdzono zmian odstępu QT ani innych zmian w telemetrycznie uzyskanym zapisie EKG.

Nie wykazano działania mutagennego dazatynibu w badaniach *in vitro* na komórkach bakteryjnych (test Ames) ani działania genotoksycznego w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczurów. Dazatynib wywoływał *in vitro* efekt klastogenny na dzielące się komórki jajnika chomika chińskiego.

W standardowych badaniach płodności i rozwoju wczesnoplodowego u szczurów dazatynib nie wpływał na płodność samców i samic, ale w dawkach powodujących ekspozycję zbliżoną do ekspozycji uzyskiwanej u ludzi w warunkach klinicznych indukował obumieranie płodów. W badaniach rozwoju embrionalno-płodowego dazatynib powodował również obumieranie zarodków ze zmniejszeniem liczebności miotów u szczurów, a także zmiany kośćca płodów u szczurów i u królików. Działanie takie notowano po zastosowaniu dawek, które nie były toksyczne dla matek, co wskazuje, że toksyczność dazatynibu jest wybiórcza w okresie od implantacji do zakończenia organogenezy.

U myszy dazatynib powodował zależną od dawki immunosupresję, którą można było skutecznie kontrolować zmniejszając dawkę i (lub) zmieniając schemat dawkowania. Dazatynib wykazywał działanie fototoksyczne w badaniach *in vitro* na mysich fibroblastach, w których oceniano fototoksyczność w oparciu o wychwyt neutralnego promieniowania czerwonego. Uznano, że dazatynib nie ma działania fototoksycznego *in vivo* po jednorazowym podaniu samicom bezwłosych myszy dawek powodujących narażenie do 3 razy większe niż narażenie występujące u ludzi po podaniu zalecanych dawek leczniczych (na podstawie AUC).

W trwającym dwa lata badaniu działania rakotwórczego szczurom podawano doustnie dazatynib w dawkach 0,3; 1 i 3 mg/kg mc./dobę. Największa dawka powodowała ekspozycję w osoczu (AUC) zasadniczo równoważną z ekspozycją u ludzi po podaniu dawki początkowej z zalecanego zakresu od 100 mg do 140 mg na dobę. Odnotowano statystycznie istotne zwiększenie łącznej częstości raka płaskonabłonkowego i brodawczaków w macicy i szyjce macicy u samic otrzymujących duże dawki, a także gruczolaka prostaty u samców otrzymujących małe dawki. Nie wiadomo, jakie znaczenie dla ludzi mają wyniki badań rakotwórczości u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC (opakowanie kalendarzowe lub blistry jednodawkowe) lub w butelki z HDPE z PP zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci oraz pojemnikiem z HDPE zawierającym środek pochłaniający wilgoć (żel krzemionkowy) i umieszczane w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Dasatinib Sandoz, 20 mg, Dasatinib Sandoz, 50 mg

Tekturowe pudełko zawierające 12 tabletek powlekanych w jednym blistrze kalendarzowym.

Tekturowe pudełko zawierające 56 tabletek powlekanych w czterech 14-tabletkowych blistrach kalendarzowych.

Tekturowe pudełko zawierające 12 x 1 i 60 x 1 tabletek powlekanych w blistrach jednodawkowych.

Tekturowe pudełko zawierające jedną butelkę z 60 tabletkami powlekanymi.

Dasatinib Sandoz, 80 mg, Dasatinib Sandoz, 100 mg, Dasatinib Sandoz, 140 mg

Tekturowe pudełko zawierające 10 tabletek powlekanych w jednym blistrze kalendarzowym.

Tekturowe pudełko zawierające 10 x 1 i 30 x 1 tabletek powlekanych w blistrach jednodawkowych.

Tekturowe pudełko zawierające jedną 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 składają się z rdzenia tabletki pokrytego otoczką, która chroni personel medyczny przed narażeniem na substancję czynną. Jeśli jednak tabletki powlekane zostaną nieumyślnie rozkruszone lub przełamane, personel medyczny powinien nosić w trakcie ich usuwania jednorazowe rękawiczki chroniące przed kontaktem z chemioterapeutyką w celu zminimalizowania ryzyka narażenia skóry na lek.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dasatinib Sandoz, 20 mg	Pozwolenie nr 24987
Dasatinib Sandoz, 50 mg	Pozwolenie nr 24988

Dasatinib Sandoz, 80 mg	Pozwolenie nr 24989
Dasatinib Sandoz, 100 mg	Pozwolenie nr 24990
Dasatinib Sandoz, 140 mg	Pozwolenie nr 24991

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.11.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.06.2023