# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 111 mg laktozy jednowodnej.

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

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 194 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Dasatinib Viatris, 20 mg, tabletki powlekane
Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 5,6 mm, z wytłoczonym napisem "D7SB" na jednej stronie oraz napisem "20" na drugiej stronie.

Dasatinib Viatris, 50 mg, tabletki powlekane
Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane o długości około 11,0 mm i szerokości około 6,0 mm, z wytłoczonym napisem " D7SB" na jednej stronie oraz napisem "50" na drugiej stronie.

Dasatinib Viatris, 80 mg, tabletki powlekane
Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, trójkątne tabletki powlekane o długościokoło 10,4 mm i szerokości około 10,6 mm, z wytłoczonym napisem "D7SB" na jednej stronie oraz napisem "80" na drugiej stronie.

Dasatinib Viatris, 100 mg, tabletki powlekane
Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane o długości około 15,1 mm i szerokości około 7,1 mm, z wytłoczonym napisem "D7SB" na jednej stronie oraz napisem "100" na drugiej stronie.

Dasatinib Viatris, 140 mg, tabletki powlekane
Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 11,7 mm, z wytłoczonym napisem "D7SB" na jednej stronie oraz napisem "140" na drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Dasatinib Viatris jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z:
- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myelogenous leukemia*, CML) z chromosomem Philadelphia (ang. *Philadelphia chromosome positive*, Ph+) w fazie przewlekłej (ang. *chronic phase*, CP)
- przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie 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 leczniczy Dasatinib Viatris jest wskazany do leczenia 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 Ph+ ALL w skojarzeniu z chemioterapią

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

*Dorośli pacjenci*

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 ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) wynosi 140 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

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

Dawkowanie u dzieci i młodzieży ustala się w zależności od masy ciała (patrz Tabela 1). Dazatynib jest podawany doustnie raz na dobę w postaci produktu zawierającego dazatynib, tabletki powlekane albo dazatynib, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Dawkę należy przeliczać co 3 miesiące z uwzględnieniem zmian masy ciała lub częściej, o ile jest to konieczne. Nie zaleca się stosowania tabletek u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 10 kg; u tych pacjentów należy stosować proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Zaleca się zwiększenie lub zmniejszenie dawki w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji. Nie ma doświadczenia w leczeniu produktem leczniczym Dasatinib Viatris u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Produkt leczniczy zawierający dazatynib w postaci tabletek powlekanych i produkt leczniczy zawierający dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej nie są biorównoważne. Pacjenci, którzy są w stanie połykać tabletki i chcą zmienić stosowanie produktu zawierającego dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej na stosowanie produktu zawierającego dazatynib w postaci tabletek lub pacjenci, którzy nie są w stanie połykać tabletek i chcą zamienić tabletki na zawiesinę doustną, mogą to zrobić pod warunkiem, że będą przestrzegać prawidłowych zaleceń dotyczących dawkowania danej postaci farmaceutycznej.

Zalecane początkowe dawkowanie dobowe produktu leczniczego Dasatinib Viatris w tabletkach u dzieci i młodzieży przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1. Dawkowanie produktu leczniczego Dasatinib Viatris w tabletkach u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP lub Ph+ ALL**

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

[a] Nie zaleca się stosowania tabletek u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 10 kg; u tych pacjentów należy stosować proszek 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 Ph+ ALL 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 MR4.5] na odległe skutki choroby.
W badaniach klinicznych, leczenie z użyciem dazatynibu u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL stosowano w sposób ciągły, w uzupełnieniu do kolejnych bloków chemioterapii podstawowej, maksymalnie przez 2 lata. U pacjentów, którzy przechodzą następnie przeszczepienie komórek macierzystych, dazatynib można podawać dodatkowo przez rok po przeszczepieniu.

Produkt leczniczy Dasatinib Viatris jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 20 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg, aby umożliwić podanie zalecanej dawki. Zaleca się zwiększenie lub zmniejszenie dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji.

*Zwiększanie dawki*
W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów dorosłych z CML oraz z Ph+ALL zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła CML) lub do 180 mg raz na dobę (faza zaawansowana CML lub Ph+ALL) u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej stosując zalecaną dawkę początkową.

Następujące zwiększanie dawkowania, które przedstawiono w Tabeli 2., zalecane jest u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej w zalecanych punktach w czasie, zgodnie z aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi, a którzy tolerowali leczenie.

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

| | Dawka (maksymalna dawka dobowa) | |
|---|---|---|
| | **Dawka początkowa** | **Zwiększanie dawki** |
| **Tabletki** | 40 mg | 50 mg |
| | 60 mg | 70 mg |
| | 70 mg | 90 mg |
| | 100 mg | 120 mg |

Nie zaleca się zwiększania dawki u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL, gdyż u tych pacjentów dazatynib podaje się w skojarzeniu z chemioterapią.

*Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane*
*Zahamowanie czynności szpiku kostnego*
W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego podczas badań klinicznych stosowano przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki lub zakończenie terapii. Stosowano także, w zależności od wskazań, przetoczenia masy czerwonokrwinkowej oraz przetoczenia płytek krwi. U pacjentów z przedłużającym się zahamowaniem czynności szpiku kostnego stosowano hematopoetyczny czynnik wzrostu.
W Tabeli 3. podsumowano wytyczne dotyczące zmiany dawkowania u dorosłych, a w Tabeli 4. u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP. Wytyczne dotyczące dzieci i młodzieży z Ph+ ALL leczonych w skojarzeniu z chemioterapią znajdują się w oddzielnym akapicie pod tabelami.

**Tabela 3.: Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości u dorosłych**

| | | |
|---|---|---|
| Dorośli z CML w fazie przewlekłej (dawka początkowa 100 mg raz na dobę) | ANC < 0,5 x $10^9$/L i (lub) liczba płytek < 50 x $10^9$/L | • Przerwać leczenie do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x $10^9$/L oraz liczba płytek krwi ≥50 x $10^9$/L<br>• Ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce.<br>• W przypadku spadku liczby płytek krwi < 25 x $10^9$/L oraz (lub) ANC < 0,5 x $10^9$/L utrzymujących się przez > 7 dni, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1 i włączyć leczenie w mniejszej dawce, 80 mg raz na dobę w przypadku drugiego epizodu. W przypadku trzeciego epizodu należy zmniejszyć dawkę do 50 mg raz na dobę (u nowo zdiagnozowanych pacjentów) lub zaprzestać leczenia u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie zawierające imatynib. |
| Dorośli z CML w fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 140 mg raz na dobę) | ANC < 0,5 x $10^9$/L i (lub) liczba płytek krwi < 10 x $10^9$/L | • Sprawdzić, czy cytopenia jest związana z białaczką (aspiracja szpiku kostnego lub biopsja).<br>• Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką, należy wstrzymać leczenie aż do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x $10^9$/L i liczba płytek krwi ≥ 20 x $10^9$/L oraz ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce początkowej.<br>• W przypadku nawrotu cytopenii, powtórzyć punkt 1 i ponownie rozpocząć leczenie w mniejszej dawce, 100 mg raz na dobę (drugi epizod) lub 80 mg raz na dobę (trzeci epizod).<br>• Jeśli cytopenia związana jest z białaczką należy rozważyć zwiększenie dawki do 180 mg raz na dobę |

ANC (ang. *absolute neutrophil count*): bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

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

| 1. Jeśli cytopenia utrzymuje się dłużej niż 3 tygodnie, należy sprawdzić czy cytopenia nie jest związana z białaczką (aspiracja szpiku kostnego lub biopsja).<br>2. Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką, należy wstrzymać leczenie aż do czasu gdy ANC ≥ 1,0 x $10^9$/L i liczba | **Dawka (maksymalna dawka dobowa)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Pierwotna dawka początkowa** | **Zmniejszenie dawki o jeden poziom** | **Zmniejszenie dawki o dwa poziomy** |
| | **Tabletki** | 40 mg | 20 mg | * |
| | | 60 mg | 40 mg | 20 mg |
| | | 70 mg | 60 mg | 50 mg |
| | | 100 mg | 80 mg | 70 mg |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| płytek krwi ≥ 75 x $10^9$/L oraz ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce początkowej lub w zmniejszonej dawce.<br>3. W przypadku nawrotu cytopenii powtórzyć aspirację szpiku kostnego lub biopsję i ponownie rozpocząć leczenie w mniejszej dawce. | | | | |

ANC: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych
* tabletka o mniejszej dawce nie jest dostępna

U dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP, w przypadku nawrotu neutropenii lub małopłytkowości stopnia ≥3 w trakcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. *complete haematologic response*, CHR), należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Dasatinib Viatris i później można wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli konieczne, należy stosować tymczasowe zmniejszenie dawki w przypadku cytopenii pośrednich stopni i odpowiedzi terapeutycznej.

U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej stopnia 1. do 4. nie zaleca się modyfikacji dawki. Jeśli kolejny blok leczenia opóźni się o ponad 14 dni z powodu neutropenii i (lub) małopłytkowości, leczenie produktem leczniczym Dasatinib Viatris należy przerwać i wznowić w tej samej dawce po rozpoczęciu kolejnego bloku leczenia. Jeśli neutropenia i (lub) małopłytkowość będą się utrzymywać i nastąpi opóźnienie kolejnego bloku leczenia o następne 7 dni, należy ocenić komórkowość i odsetek blastów w szpiku kostnym. W przypadku komórkowości szpiku kostnego <10%, leczenie produktem leczniczym Dasatinib Viatris należy przerwać do czasu, gdy ANC > 500/µl (0,5 x $10^9$/L), kiedy to można będzie wznowić leczenie pełną dawką. W przypadku komórkowości szpiku kostnego >10%, można rozważyć wznowienie leczenia produktem leczniczym Dasatinib Viatris.

*Niehematologiczne działania niepożądane*
Jeśli po podaniu dazatynibu wystąpi umiarkowane, stopnia 2., niehematologiczne działanie niepożądane, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, należy wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli działanie niepożądane pojawia się kolejny raz należy zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkiego niehematologicznego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy otrzymywali 100 mg raz na dobę, zaleca się zmniejszenie dawki do 80 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki z 80 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne. U pacjentów w fazie zaawansowanej CML lub z Ph+ ALL, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne. U dzieci i młodzieży z CML CP, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane, należy przestrzegać opisanych powyżej zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych. U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane, należy przestrzegać opisanych powyżej zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę o jeden poziom.

*Wysięk w jamie opłucnej*
Jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej, należy przerwać leczenie dazatynibem do czasu, gdy pacjent zostanie przebadany, ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia należy rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu jednocześnie (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po wyleczeniu pierwszego epizodu należy rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu należy wznowić podawanie dazatynibu w dawce o jeden poziom mniejszej. W przypadku wyleczenia ciężkiego epizodu (stopnia 3. lub 4.) leczenie można wznowić w zmniejszonej dawce w zależności od początkowej ciężkości działania niepożądanego.

*Zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4*
Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 i soku grejpfrutowego z produktem leczniczym Dasatinib Viatris (patrz punkt 4.5). Jeśli to możliwe, należy wybrać do jednoczesnego stosowania inny lek, który nie ma działania hamującego enzymy lub który hamuje enzymy jedynie minimalnie. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie produktu leczniczego Dasatinib Viatris z silnym inhibitorem CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki do:

- 40 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących Dasatinib Viatris w postaci tabletek w dawce 140 mg na dobę.
- 20 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących Dasatinib Viatris w postaci tabletek w dawce 100 mg na dobę.
- 20 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących Dasatinib Viatris w postaci tabletek w dawce 70 mg na dobę.

W przypadku pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Dasatinib Viatris w dawce 60 mg lub 40 mg na dobę należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego Dasatinib Viatris do czasu odstawienia inhibitora CYP3A4, bądź też zamianę na mniejszą dawkę w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej Po odstawieniu inhibitora wymagany jest okres eliminacji leku trwający około 1 tygodnia, a następnie można wznowić stosowanie produktu leczniczego Dasatinib Viatris.

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

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

*Zaburzenia czynności wątroby*
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Dasatinib Viatris należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek*
Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem dazatynibu u pacjentów z niewydolnością nerek (z badań wykluczano nowo zdiagnozowanych pacjentów z CML w fazie przewlekłej ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 razy większym niż górna granica normy oraz pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 raza większym niż górna granica normy). Ponieważ klirens nerkowy dazatynibu i jego metabolitów wynosi

< 4%, u pacjentów z niewydolnością nerek nie należy spodziewać się zmniejszenia całkowitego klirensu ogólnoustrojowego.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Dasatinib Viatris musi być podawany doustnie.
Nie wolno rozkruszać, ciąć lub żuć tabletek powlekanych, aby zachować zgodność dawkowania i zminimalizować ryzyko narażenia skóry na kontakt z lekiem; tabletki muszą być połykane w całości. Tabletek powlekanych nie należy rozdrabniać, ponieważ ekspozycja u pacjentów przyjmujących tabletkę w postaci rozdrobnionej jest mniejsza niż u tych, którzy połykają ją w całości. Dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej dostępny jest również dla dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP i Ph+ ALL oraz dorosłych pacjentów z CML CP, którzy nie są w stanie połykać tabletek. Produkt leczniczy Dasatinib Viatris może być podawany niezależnie od posiłków i należy podawać go o tej samej porze rano lub wieczorem (patrz punkt 5.2). Produktu leczniczego Dasatinib Viatris nie należy stosować z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i antagonistów receptora $H_2$ (np. famotydyny), inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazolu), lub wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu może zmniejszyć ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania antagonistów receptora $H_2$ i inhibitorów pompy protonowej, a leki zawierające wodorotlenek aluminium/wodorotlenek magnezu powinny być podawane do 2 godzin przed lub w 2 godziny po podaniu dazatynibu (patrz punkt 4.5).

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

Ważne działania niepożądane
*Zahamowanie czynności szpiku kostnego*
Stosowanie dazatynibu wiąże się z wystąpieniem niedokrwistości, neutropenii oraz małopłytkowości. Do ich wystąpienia dochodzi wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL leczonych dazatynibem w monoterapii badanie morfologii krwi z rozmazem (ang. *complete blood counts*, CBCs) należy wykonywać co tydzień w trakcie pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy wykonywać co 2 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL leczonych dazatynibem w skojarzeniu z chemioterapią badanie CBC należy wykonywać przed rozpoczęciem każdego bloku chemioterapii, a także zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W trakcie konsolidacyjnych bloków chemioterapii badanie CBC należy wykonywać co 2 dni aż do czasu ustąpienia objawów (patrz punkty 4.2 i 4.8). Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zasadniczo odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki.

*Krwawienie*
U pacjentów z CML w fazie przewlekłej (n=548), krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 5 pacjentów (1%) otrzymujących dazatynib. W badaniach klinicznych u 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 zakończyło się ono zgonem, a związane było 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 i 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 z zastosowaniem płytek krwi w warunkach *in vitro* i *in vivo* sugerują, że stosowanie dazatynibu wpływa w odwracalny sposób na aktywację płytek.

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

*Retencja 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%) w badanej grupie stosującej dazatynib i u 2 pacjentów (1%) w badanej grupie stosującej imatynib po co najmniej 60 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.8). Spośród wszystkich pacjentów z CML w fazie zaawansowanej leczonych dazatynibem ciężka retencja płynów wystąpiła u 32 pacjentów (6%) otrzymujących dazatynib w zalecanej dawce (n=548). W badaniach klinicznych u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL otrzymujących dazatynib w zalecanej dawce (n=304), retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 8% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 1% pacjentów. Wśród tych pacjentów, niekardiogenny obrzęk płuc stopnia 3. lub 4. i nadciśnienie płucne obserwowano u 1% pacjentów.

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

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

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

*Wydłużenie odstępu QT*
Z badań *in vitro* wynika, że dazatynib może wydłużać czas repolaryzacji komór serca (odstęp QT) (patrz punkt 5.3). W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, obejmującym 258 pacjentów leczonych dazatynibem i 258 pacjentów leczonych imatynibem z co najmniej 60-miesięczną obserwacją, wydłużenie odcinka QTc jako działanie niepożądane stwierdzono u 1 pacjenta (<1%) w każdej z grup. Mediana zmian QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 3,0 msec u pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu do 8,2 msec u pacjentów leczonych imatynibem. U jednego pacjenta (<1%) w każdej z grup stwierdzono QTcF > 500 msec. W badaniach klinicznych II fazy przeprowadzonych u 865 chorych na białaczkę, leczonych dazatynibem, średnia zmiana odcinka QTc w porównaniu z wartościami wyjściowymi, obliczonego zgodnie z wzorem Fridericia'a (QTcF) wynosiła 4 - 6 msec; górne 95% przedziału ufności dla wszystkich średnich zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosił < 7 msec (patrz punkt 4.8).
U 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, którzy otrzymywali dazatynib w badaniach klinicznych zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden z tych pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie QTcF > 500 msec.

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

*Działania niepożądane związane z sercem*
Dazatynib badano w randomizownym badaniu klinicznym u 519 pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, obejmującym pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. U pacjentów otrzymujących dazatynib stwierdzono 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 serca (w tym zakończony zgonem). Działania niepożądane związane z sercem występowały dużo częściej u pacjentów z czynnikami ryzyka lub chorobą serca w wywiadzie. Pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca) lub z chorobą serca w wywiadzie (np. wcześniejsza przezskórna interwencja wieńcowa, udokumentowana choroba naczyń wieńcowych) należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca, takich jak ból w piersiach, skrócenie oddechu i obfite pocenie się.

Jeśli wystąpią ww. objawy podmiotowe i przedmiotowe, zaleca się aby lekarz przerwał podawanie dazatynibu i rozważył konieczność zastosowania alternatywnego, swoistego leczenia CML.
Po powrocie do zdrowia, przed wznowieniem podawania dazatynibu, należy wykonać ocenę czynnościową. Dazatynib można podać w niezmienionej dawce w przypadku działań niepożądanych łagodnych do umiarkowanych (≤ stopnia 2.), a w przypadku ciężkich działań niepożądanych (≥ stopnia 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)*
Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL związane były z mikroangiopatią zakrzepową (TMA), w tym zgłoszenia pojedynczych przypadków dla dazatynibu (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta stosującego dazatynib wyniki badań laboratoryjnych lub klinicznych wskazują na wystąpienie TMA, należy przerwać leczenie dazatynibem i przeprowadzić dokładną ocenę TMA, w tym oznaczenie aktywności ADAMTS13 (ang. *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif*) i przeciwciał przeciwko ADAMTS13. Nie należy wznawiać leczenia dazatynibem w przypadku zwiększonego miana przeciwciał przeciwko ADAMTS13 w połączeniu z niską aktywnością ADAMTS13.

*Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*
U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.
U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Dasatinib Viatris. 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 Dasatinib Viatris, 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 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, dotyczące

wzrostu kości i rozwoju, zgłoszono u 6 (4,6%) pacjentów, przy czym jedno z nich miało nasilenie ciężkie (opóźnienie wzrostu stopnia 3). Te 6 przypadków obejmowało opóźnienie zrastania się nasad kości, osteopenię, opóźnienie wzrostu i ginekomastię (patrz punkt 5.1). Wyniki te są trudne do zinterpretowania w kontekście chorób przewlekłych, takich jak CML i wymagają długotrwałej obserwacji.

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

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.

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy Dasatinib Viatris zawiera laktozę jednowodną. 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 w jednej tabletce, to znaczy produkt leczniczy uważa się za „wolny od sodu".

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie dazatynibu w osoczu
Z badań przeprowadzonych *in vitro* wynika, że dazatynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie dazatynibu i produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny, soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się ogólnoustrojowego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib (patrz punkt 4.2).

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

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

*Antagoniści receptora histaminowego typu 2 oraz inhibitory pompy protonowej*
Przewlekłe hamowanie wydzielania żołądkowego, przez antagonistów $H_2$ lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może, prawdopodobnie, zmniejszać ekspozycję

na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę leku zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki dazatynibu zmniejszało ekspozycję na dazatynib o 61%. W badaniu na 14 zdrowych ochotnikach, którym podano pojedynczą dawkę 100 mg dazatynibu w 22 godziny po 4-dniowym podawaniu 40 mg omeprazolu w stanie stacjonarnym, stwierdzono zmniejszenie wartości AUC dazatynibu o 43% i wartości $C_{max}$ dazatynibu o 42%. U pacjentów leczonych dazatynibem, zamiast stosowania antagonistów receptora $H_2$ lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zobojętniające sok żołądkowy (patrz punkt 4.4).

*Leki zobojętniające sok żołądkowy*
Z danych nieklinicznych wynika, że rozpuszczalność dazatynibu zależy od pH. Równoczesne podanie wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu z produktem leczniczym Dasatinib Viatris u zdrowych ochotników zmniejszało AUC pojedynczej dawki produktu leczniczego Dasatinib Viatris o 55%, a $C_{max}$ o 58%. Jednakże, w przypadku podawania leków zobojętniających kwas żołądkowy 2 godziny przed dawką jednorazową produktu leczniczego Dasatinib Viatris nie obserwowano żadnych istotnych zmian w stężeniu lub w ekspozycji na dazatynib. W związku z tym, leki zobojętniające mogą być podawane do 2 godzin przed lub w 2 godziny po podaniu produktu leczniczego Dasatinib Viatris (patrz punkt 4.4).

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

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Dasatinib Viatris wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia w trakcie leczenia dazatynibem takich działań niepożądanych jak zawroty głowy lub zaburzenia widzenia. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Dane opisane poniżej dotyczą ekspozycji na dazatynib stosowany w monoterapii we wszystkich dawkach ocenianych w badaniach klinicznych (N=2900), w tym u 324 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 2388 dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu z CML w fazie przewlekłej lub zaawansowanej, lub z Ph+ ALL oraz 188 dzieci i młodzieży. U 2712 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL, mediana czasu leczenia wynosiła 19,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca).

W randomizowanym badaniu obejmującym pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana czasu leczenia wynosiła około 60 miesięcy. U 1618 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej mediana czasu leczenia wynosiła 29 miesięcy (zakres 0 do 92,9 miesiąca). U 1094 dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL mediana czasu leczenia wynosiła 6,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca). Spośród 188 pacjentów w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży mediana czasu leczenia wynosiła 26,3 miesiąca (zakres 0 do 99,6 miesiąca). W podgrupie obejmującej 130 dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej leczonych dazatynibem mediana czasu leczenia wynosiła 42,3 miesiąca (zakres 0,1 do 99,6 miesiąca).

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

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dazatynibu u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP był podobny do profilu bezpieczeństwa w populacji dorosłych, bez względu na postać farmaceutyczną, z wyjątkiem braku opisanych przypadków wysięku osierdziowego, wysięku opłucnowego, obrzęku płuc czy nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży. Ze 130 dzieci i młodzieży z CML CP leczonych dazatynibem u 2 (1,5%) wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem dazatynibu w monoterapii oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiły następujące działania niepożądane, z wyjątkiem nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, (Tabela 5.). Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania. Częstości występowania określono następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 5.: Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych**

| | |
|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | |
| *Bardzo często* | zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne) |
| *Często* | zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem Herpes (w tym cytomegalowirusem - CMV), zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa (w tym niezbyt częste przypadki zakończone zgonem) |
| *Częstość nieznana* | reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| *Bardzo często* | mielosupresja (w tym niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość) |
| *Często* | neutropenią z gorączką |
| *Niezbyt często* | powiększenie węzłów chłonnych, limfopenia |
| *Rzadko* | aplazja układu czerwonokrwinkowego |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | |
| *Niezbyt często* | nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty) |
| Rzadko | wstrząs anafilaktyczny |
| **Zaburzenia endokrynologiczne** | |
| *Niezbyt często* | niedoczynność tarczycy |
| *Rzadko* | nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| *Często* | zaburzenia łaknienia[a], hiperurykemia |
| *Niezbyt często* | zespół rozpadu guza, odwodnienie, hipoalbuminemia, hipercholesterolemia |
| *Rzadko* | cukrzyca |
| **Zaburzenia psychiczne** | |
| *Często* | depresja, bezsenność |
| *Niezbyt często* | lęk, stan splątania, niestabilność emocjonalna, zmniejszenie libido |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| *Bardzo często* | bóle głowy |
| *Często* | neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność |
| *Niezbyt często* | krwawienie w OUN*[b], omdlenie, drżenia, niepamięć, zaburzenia równowagi |
| *Rzadko* | udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne , drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII, otępienie, ataksja |
| **Zaburzenia oka** | |
| *Często* | zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchość oczu |
| *Niezbyt często* | upośledzenie widzenia, zapalenia spojówek, światłowstręt, nasilone łzawienie |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | |
| *Często* | szumy uszne |
| *Niezbyt często* | utrata słuchu, zawroty głowy |
| **Zaburzenia serca** | |
| *Często* | zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca*[c], wysięk osierdziowy*, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca |

| | |
|---|---|
| *Niezbyt często* | zawał serca (czasem zakończony zgonem)*, wydłużenie odstępu QT*, zapalenie osierdzia, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca, nieprawidłowości załamka T w EKG, zwiększenie aktywności troponiny |
| *Rzadko* | przerost prawej komory, zapalenia mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, wydłużenie odstępu PR w elektrokardiogramie, choroba wieńcowa, zapalenie opłucnej i osierdzia |
| *Częstość nieznana* | migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków |
| **Zaburzenia naczyniowe** | |
| *Bardzo często* | krwotok*[d] |
| *Często* | nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy |
| *Niezbyt często* | niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica |
| *Rzadko* | zakrzepica żył głębokich, zatorowość, sinica marmurkowata |
| *Częstość nieznana* | mikroangiopatia zakrzepowa |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| *Bardzo często* | wysięk w jamie opłucnej*, duszność |
| *Często* | obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc, kaszel |
| *Niezbyt często* | nadciśnienie tętnicze płucne, skurcz oskrzeli, astma, chłonkotok* |
| *Rzadko* | zakrzepica płucna, ostry zespół zaburzeń oddychania |
| *Częstość nieznana* | śródmiąższowa choroba płuc |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| *Bardzo często* | biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha |
| *Często* | krwawienie z przewodu pokarmowego*, zapalenie okrężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej |
| *Niezbyt często* | zapalenie trzustki (w tym ostre zapalenie trzustki), owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, dysfagia, choroba refluksowa przełyku |
| *Rzadko* | gastroenteropatia związana z utratą białka, niedrożność jelita, przetoka odbytu |
| *Częstość nieznana* | śmiertelne krwawienie z przewodu pokarmowego* |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | |
| *Niezbyt często* | zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, cholestaza |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| *Bardzo często* | wysypka skórna[e] |
| *Często* | łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się |
| *Niezbyt często* | agranulocytowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, zaburzenia dotyczące włosów |
| *Rzadko* | leukoklastyczne zapalenie naczyń, zwłóknienie skóry |
| *Częstość nieznana* | zespół Stevensa-Johnsona[f] |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | |
| *Bardzo często* | bóle kostno-mięśniowe[g] |
| *Często* | bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni |
| *Niezbyt często* | rabdomioliza, martwica kości, zapalenie mięśni, zapalenie ścięgien, zapalenie stawów |

| | |
|---|---|
| Rzadko | opóźnienie zrastania się nasad kości[h], opóźnienie wzrostu[h] |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |
| *Niezbyt często* | zaburzenie czynności nerek (w tym niewydolność nerek), częste oddawanie moczu, proteinuria |
| *Częstość nieznana* | zespół nerczycowy |
| **Ciąża, połóg i okres okołoporodowy** | |
| *Rzadko* | aborcja |
| **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** | |
| *Niezbyt często* | ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| *Bardzo często* | obrzęk obwodowy[i], zmęczenie, gorączka, obrzęk twarzy[j] |
| *Często* | osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony*[k], dreszcze |
| *Niezbyt często* | złe samopoczucie, inne obrzęki powierzchniowe[l] |
| *Rzadko* | zaburzenia chodu |
| **Badania diagnostyczne** | |
| *Często* | zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała |
| *Niezbyt często* | zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | |
| *Często* | stłuczenia |

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

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

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

[d] Bez krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień w OUN, te działania niepożądane wymieniono odpowiednio w „Zaburzeniach żołądka i jelit" i „Zaburzeniach układu nerwowego".

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

[f] Po wprowadzeniu do obrotu, odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona. Nie można było ustalić, czy te śluzówkowo-skórne działania niepożądane były bezpośrednio związane z dazatynibem czy z produktami leczniczymi stosowanymi jednocześnie.

[g] W trakcie leczenia lub po jego przerwaniu odnotowano ból mięśniowo-szkieletowy.

[h] W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży częstość występowania odnotowana jako często.

[i] Obrzęk opadowy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy.

[j] Obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk warg, obrzęk plamki, obrzęk ust, obrzęk oczodołu, obrzęk okołooczodołowy, opuchnięcie twarzy.

[k] Przeciążenie płynami, zatrzymanie płynów, obrzęki w przewodzie pokarmowym, obrzęk uogólniony, 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.

*Dodatkowe dane patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

*Mielosupresja*

Leczenie produktem leczniczym Dasatinib Viatris jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości. Występują one wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej (patrz punkt 4.4).

*Krwawienia*

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

*Retencja płynów*

Różne działania niepożądane, takie jak wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk osierdziowy z obrzękiem powierzchownym lub bez, można określić łącznie jako „zatrzymanie płynów”. W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, po co najmniej 60 miesiącach obserwacji, działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów po leczeniu dazatynibem obejmowały wysięk opłucnowy (28%), obrzęki powierzchowne (14%), nadciśnienie płucne (5%), obrzęk uogólniony (4%) i wysięk osierdziowy (4%). Zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca i obrzęk płuc odnotowano u < 2% pacjentów.

Skumulowana w czasie częstość występowania wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) u pacjentów leczonych dazatynibem wynosiła 10% po 12 miesiącach, 14% po 24 miesiącach, 19% po 36 miesiącach, 24% po 48 miesiącach i 28% po 60 miesiącach. Nawrotowy wysięk opłucnowy wystąpił łącznie u 46 pacjentów leczonych dazatynibem. U siedemnastu pacjentów wystąpiły 2 osobne działania niepożądane, u 6 wystąpiły 3 działania niepożądane, u 18 od 4 do 8 działań niepożądanych, a u 5 > 8 epizodów wysięku opłucnowego.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego stopnia 1. lub 2. wynosiła 114 tygodni (zakres 4 do 299 tygodni). Wysięk opłucnowy związany z dazatynibem oceniono jako ciężki (stopnia 3. lub 4.) u mniej niż 10% pacjentów z wysiękiem opłucnowym. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego stopnia ≥ 3 wynosiła 175 tygodni (zakres 114 do 274 tygodni). Mediana czasu trwania związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) wynosiła 283 dni (około 40 tygodni).

Wysięk opłucnowy był zazwyczaj odwracalny i ustępował po odstawieniu dazatynibu i zastosowaniu diuretyków lub innych odpowiednich metod leczenia wspomagającego (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wśród pacjentów leczonych dazatynibem, u których wystąpił związany z lekiem wysięk opłucnowy (n=73), u 45 (62%) przerwano podawanie leku, a u 30 (41%) zmniejszono jego dawkę. Dodatkowo 34 (47%) pacjentów otrzymało diuretyki, 23 (32%) otrzymało kortykosteroidy, a 20 (27%) otrzymało zarówno kortykosteroidy, jak i diuretyki. U dziewięciu (12%) pacjentów wykonano terapeutyczny drenaż jamy opłucnej.

Sześć procent pacjentów leczonych dazatynibem przerwało leczenie z powodu związanego z lekiem wysięku opłucnowego.

Wysięk opłucnowy nie miał niekorzystnego wpływu na zdolność pacjentów do uzyskania odpowiedzi. Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem opłucnowym u 96% uzyskano odpowiedź cCCyR, u 82% – MMR, a u 50% osiągnięto odpowiedź MR4.5 pomimo przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki.

Dodatkowe informacje na temat pacjentów z CML w fazie przewlekłej oraz z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL przedstawiono w punkcie 4.4.

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

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

*Wydłużenie odstępu QT*
W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony dazatynibem miał QTcF > 500 msec po co najmniej 12 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.4). Nie zgłoszono żadnych dodatkowych pacjentów z wartością QTcF > 500 msec po co najmniej 60 miesiącach obserwacji.
W 5 badaniach klinicznych II fazy u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, kilkakrotne zapisy EKG wykonywane przed przystąpieniem do leczenia i we wcześniej wyznaczonych odstępach czasowych, wykonano u 865 pacjentów otrzymujących dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Wyniki badań EKG odczytywano centralnie. Obliczając długość odstępu QT stosowano poprawkę, uwzględniającą częstość rytmu serca, zgodnie ze wzorem Fridericia. We wszystkich punktach czasowych w 8. dniu od rozpoczęcia podawania leku, średnia zmiana odstępu QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 4 - 6 msec, przy górnym 95% przedziale ufności < 7 msec. W badaniach klinicznych u 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, którzy otrzymywali dazatynib zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie QTcF > 500 msec (patrz punkt 4.4).

*Działania niepożądane związane z sercem*
Pacjentów z czynnikami ryzyka lub z chorobą serca w wywiadzie należy dokładnie kontrolować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca oraz należy w odpowiedni sposób oceniać i leczyć (patrz punkt 4.4).

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

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w fazie przewlekłej CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem (mediana czasu leczenia 30 miesięcy), częstość występowania wysięku w jamie opłucnej i zastoinowej niewydolność serca/zaburzenia czynności serca była mniejsza u pacjentów leczonych dazatynibem w dawce 100 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych dazatynibem w dawce 70 mg podawanej dwa razy na dobę. Również mielosupresję obserwowano rzadziej w leczonych grupach po podaniu 100 mg raz na dobę (patrz poniżej Badania diagnostyczne). Mediana czasu leczenia w grupie z zastosowaniem dawki 100 mg raz na dobę wynosiła 37 miesięcy (zakres 1–91 miesięcy). Skumulowana częstość występowania wybranych działań niepożądanych, które zaobserwowano po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę, przedstawiono w Tabeli 6a.

**Tabela 6a: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania (nietolerancja lub oporność na imatynib w fazie przewlekłej CML)[a]**

| | Co najmniej 2-letni okres obserwacji | | Co najmniej 5-letni okres obserwacji | | Co najmniej 7-letni okres obserwacji | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Wszystkie stopnie** | **Stopień 3/4** | **Wszystkie stopnie** | **Stopień 3/4** | **Wszystkie stopnie** | **Stopień 3/4** |
| **Zalecane określenie** | 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 |
| Obrzek 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 badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania w populacji z zastosowaniem zalecanej dawki początkowej 100 mg raz na dobę (n=165).

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej i Ph+ ALL, mediana 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 Ph+ ALL. 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 Ph+ ALL[a]**

| | **140 mg raz na dobę n=304** | |
|---|---|---|
| | **Wszystkie stopnie** | **Stopień 3/4** |
| **Zalecane określenie** | **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 badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania w populacji z zastosowaniem zalecanej dawki 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 ≥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 odnotowane u >10% dzieci i młodzieży z Ph+ ALL leczonych dazatynibem w sposób ciągły w skojarzeniu z chemioterapią (N=126)[a]**

| | **Odsetek pacjentów (%)** | |
|---|---|---|
| **Działanie niepożądane** | **Wszystkie stopnie** | **Stopień 3/4** |
| Neutropenia z gorączką | 27,0 | 26,2 |
| Nudności | 20,6 | 5,6 |
| Wymioty | 20,6 | 4,8 |
| Ból brzucha | 14,3 | 3,2 |
| Biegunka | 12,7 | 4,8 |
| Gorączka | 12,7 | 5,6 |
| Bóle głowy | 11,1 | 4,8 |
| Zmniejszone łaknienie | 10,3 | 4,8 |
| Zmęczenie | 10,3 | 0 |

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

*Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych*

*Hematologia*

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących dazatynib, po co najmniej 12 miesiącach obserwacji stwierdzono następujące nieprawidłowości

w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%). Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączne wskaźniki występowania neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości wynosiły, odpowiednio 29%, 22% i 13%.

U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej leczonych dazatynibem, u których stwierdzono mielosupresję stopnia 3. lub 4., powrót do stanu wyjściowego następował zwykle po krótkim zaprzestaniu podawania i (lub) zmniejszeniu dawki, natomiast u 1,6% pacjentów, po co najmniej 12 miesiącach obserwacji, zaprzestano leczenia na stałe. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny wskaźnik zaprzestania leczenia na stałe z powodu mielosupresji stopnia 3. lub 4. wynosił 2,3%.

U pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stwierdzano zgodnie niedobór krwinek (małopłytkowość, neutropenię oraz niedokrwistość). Jednakże, występowanie niedoboru krwinek było oczywiście zależne od stadium choroby. Częstość występowania 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 na wcześniejsze leczenie imatynibem[a]**

| | **Faza przewlekła (n=165)[b]** | **Faza akceleracji (n=157)[c]** | **Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n=74)[c]** | **Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego i Ph+ ALL (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 III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania odnotowane w 2-letnim okresie obserwacji.
[b] Wyniki badania CA180-034 w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę.
[c] Wyniki badania CA180-035 w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 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).

Łączne wskaźniki dotyczące cytopenii stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę były podobne po 2 i 5 latach, w tym dla: 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 wartości morfotycznych krwi do normy następował w większości przypadków po krótkim okresie wstrzymania leku i (lub) zmniejszenia dawki. W przypadku 5% pacjentów konieczne było całkowite zakończenie podawania preparatu. W przeważającej części pacjenci kontynuowali leczenie bez nawrotu objawów supresji szpiku kostnego.

*Biochemia*
W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, hipofosfatemię stopnia 3. lub 4. stwierdzono u 4% pacjentów otrzymujących dazatynib, a zwiększenie aktywności transaminaz oraz stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. stwierdzono u ≤ 1% pacjentów po co najmniej 12 miesiącach obserwacji. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny wskaźnik występowania hipofosfatemii stopnia 3. lub 4. wynosił 7%, zwiększonego stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. wynosił 1%, a zwiększenia aktywności transaminaz stopnia 3. lub 4. pozostał na poziomie 1%.
Nie zaprzestano leczenia dazatynibem z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

*2-letni okres obserwacji*
Podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u 1% pacjentów z CML (opornych na lub nietolerujących imatynibu) w fazie przewlekłej, natomiast u 1 do 7% pacjentów z zaawansowanymi postaciami CML oraz z Ph+ ALL. Poziomy te wyrównywały się zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w fazie przewlekłej CML podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u ≤ 1% pacjentów z podobnie małą częstością w czterech leczonych grupach. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w fazie zaawansowanej CML i Ph+ ALL, podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u od 1% do 5% pacjentów w grupach badanych.

U około 5% pacjentów leczonych dazatynibem, u których wyjściowe stężenie wapnia w surowicy krwi było prawidłowe, w którymś momencie leczenia występowała przemijająca hipokalcemia stopnia 3. lub 4. W przeważającej większości przypadków nie obserwowano związku pomiędzy obniżeniem stężenia wapnia a objawami klinicznymi. U pacjentów z hipokalcemią stopnia 3. lub 4. uzyskiwano zazwyczaj prawidłowe stężenie wapnia po doustnej suplementacji wapniem.
Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3. i 4. obserwowano u pacjentów we wszystkich fazach CML, ale u pacjentów z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ ALL ze zwiększoną częstością. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 3. lub 4. obserwowano 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 stosowanego w monoterapii u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP był porównywalny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Profil bezpieczeństwa dazatynibu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa dazatynibu u osób dorosłych oraz oczekiwanymi działaniami związanymi z chemioterapią, z wyjątkiem niższego odsetka przypadków wysięku opłucnowego u dzieci i młodzieży w porównaniu do osób dorosłych.

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

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

Szczególne populacje pacjentów
Chociaż profil bezpieczeństwa dazatynibu u pacjentów w podeszłym wieku i w populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie częściej obserwowanych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, wysięk opłucnowy, duszność, kaszel, krwotok w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, zaburzenia apetytu, jest bardziej prawdopodobne i wystąpienie rzadziej obserwowanych działań niepożądanych takich jak wzdęcia, zawroty głowy, wysięk osierdziowy, zastoinowa niewydolność serca, zmniejszenie masy ciała jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy ich dokładnie monitorować (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 z przedawkowaniem dazatynibu w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Największe przedawkowanie po podaniu 280 mg na dobę przez jeden tydzień opisano u dwóch pacjentów i u obu stwierdzono istotne zmniejszenie ilości płytek. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), pacjenci, którzy przyjmują dawkę większą niż zalecana powinni być ściśle monitorowani w kierunku mielosupresji i należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
W badaniach I fazy uzyskano odpowiedź hematologiczną i cytogenetyczną we wszystkich fazach CML i w Ph+ ALL u pierwszych 84 pacjentów, którzy byli leczeni i obserwowani aż do 27 miesięcy. Odpowiedź była trwała w przypadku wszystkich faz CML i Ph+ ALL.
Przeprowadzono cztery otwarte badania kliniczne II fazy, z jednym ramieniem, bez grupy kontrolnej, 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 także jedno nieporównawcze badanie z randomizacją pacjentów w fazie przewlekłej, u których nie uzyskano odpowiedzi po wstępnym leczeniu imatynibem w dawce 400 lub 600 mg. Początkowa dawka wynosiła 70 mg dazatynibu dwa razy na dobę. Dopuszczalne były zmiany dawki w celu poprawy skuteczności działania lub opanowania toksyczności (patrz punkt 4.2).

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

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

Badaniami klinicznymi objęto 2712 pacjentów, 23% pośród nich miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 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 randomizowano do grupy otrzymującej dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę lub imatynib w dawce 400 mg raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym był procent potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. complete cytogenetic response, 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 (ang. *major molecular response*, MMR), czas do wystąpienia MMR, czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) i całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS). Inne istotne wyniki skuteczności obejmowały odsetek chorych z CCyR i z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR). Badanie jest w toku.

Do badanych grup zrandomizowano 519 pacjentów: 259 do dazatynibu i 260 do imatynibu. Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona między obu badanymi grupami w odniesieniu do wieku (mediana wieku wynosiła 46 lat w grupie dazatynibu i 49 lat w grupie imatynibu; odpowiednio, 10% i 11% stanowili pacjenci w wieku 65 lat i więcej), płci (kobiety odpowiednio 44% i 37%) i rasy (odpowiednio, 51% i 55% rasa kaukaska; 42% i 37% rasa azjatycka).
Na początku badania rozkład wg skali Hasforda był podobny w grupach otrzymujących dazatynib i imatynib (odpowiednio, niskie ryzyko: 33% i 34%; pośrednie ryzyko 48% i 47%; wysokie ryzyko: 19% i 19%,).
W minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, 85% pacjentów randomizowanych do grupy dazatynibu i 81% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzestanie leczenia w ciągu 12 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 3% pacjentów leczonych dazatynibem i 5% pacjentów leczonych imatynibem.

W co najmniej 60-miesięcznym okresie obserwacji, 60% pacjentów randomizowanych do grupy dazatynibu i 63% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzestanie leczenia w ciągu 60 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 11% pacjentów leczonych dazatynibem i 14% pacjentów leczonych imatynibem.

Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 9. W ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia cCCyR osiągnięto u statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej dazatynib w porównaniu do grupy otrzymującej imatynib. Skuteczność dazatynibu konsekwentnie wykazano w różnych podgrupach, w tym dotyczących wieku, płci i stopnia ryzyka wg skali Hasforda przed rozpoczęciem leczenia.

**Tabela 9.: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej**

| | **Dazatynib N=257** | **Imatynib N=260** | **Wartość p** |
|---|---|---|---|
| | **Odsetek 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* |
| cCCyR[b] | 85,3% (80,4–89,4) | 73,5% (67,7–78,7) | |
| **w ciągu 24 miesięcy** | | | |
| cCCyR[a] | 80,3% | 74,2% | |
| cCCyR[b] | 87,3% | 82,3% | |
| **w ciągu 36 miesięcy** | | | |
| cCCyR[a] | 82,6% | 77,3% | |
| cCCyR[b] | 88,0% | 83,5% | |
| **w ciągu 48 miesięcy** | | | |
| cCCyR[a] | 82,6% | 78,5% | |
| cCCyR[b] | 87,6% | 83,8% | |
| **w ciągu 60 miesięcy** | | | |
| cCCyR[a] | 83,0% | 78,5% | |
| cCCyR[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 miesięcy** | 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 36 miesięcy (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] Potwierdzona pełna odpowiedź cytogenetyczna (cCCyR) jest definiowana jako odpowiedź stwierdzona w dwóch kolejnych oznaczeniach (w co najmniej 28 dniowym odstępie czasowym).

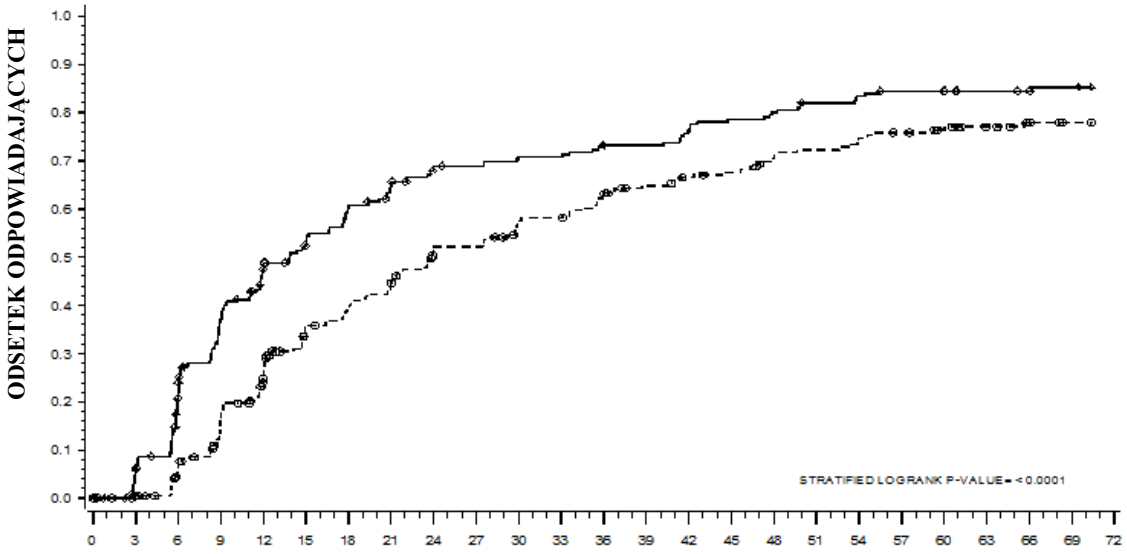
[b]Pełna odpowiedź cytogenetyczna (CCyR) oceniana jest na podstawie jednorazowej oceny cytogenetycznej szpiku kostnego.

[c]Większa odpowiedź molekularna (w jakimkolwiek czasie) była definiowana wg współczynnika BCR-ABL ≤ 0,1% w oznaczeniu metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej ze standaryzacją zgodnie ze skalą międzynarodową. Są to łączne wskaźniki reprezentujące minimalny okres obserwacji w ciągu określonego czasu.
*Dostosowany do skali Hasforda i wskazujący istotność statystyczną w określonym na początku nominalnym poziomie istotności. CI = przedział ufności

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

Czas do uzyskania odpowiedzi MMR przedstawiono graficznie na Wykresie 1. Czas do uzyskania MMR był stale krótszy u pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi imatynib.

**Wykres 1.: Kaplana-Meiera estymator czasu do większej odpowiedzi molekularnej (MMR)**



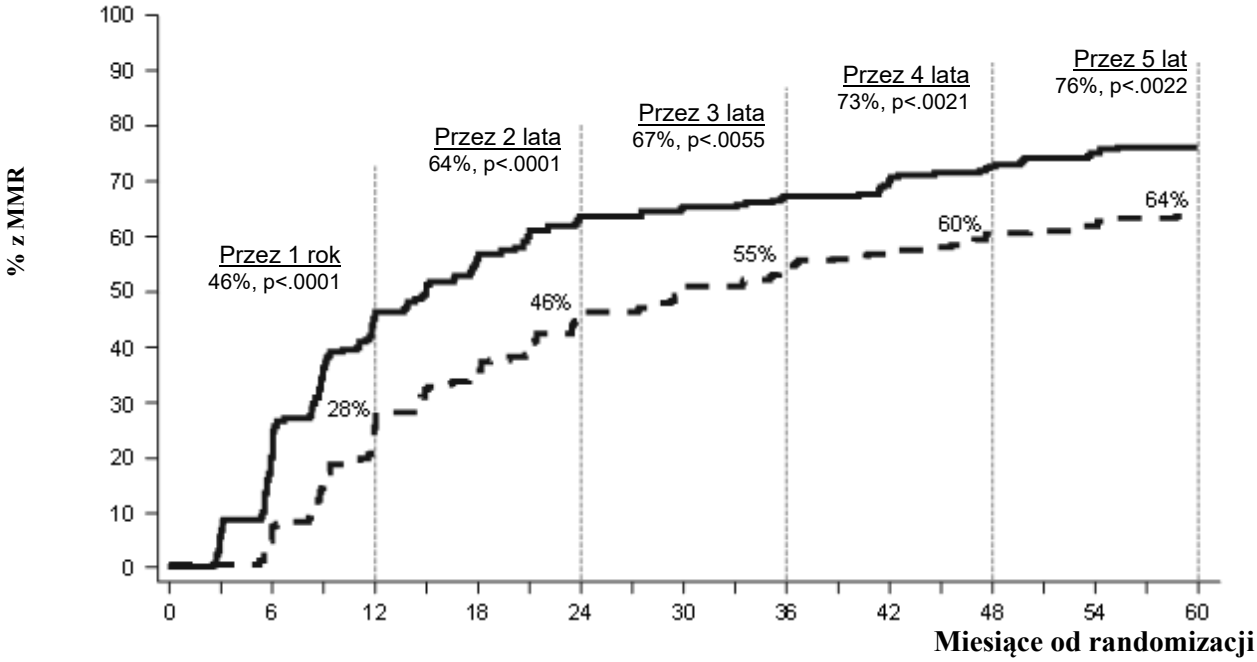

| GRUPA RYZYKA (95%) | # ODPOWIADAJĄCY/# Z RANDOMIZACJĄ | WSPÓŁCZYNNIK |
|---|---|---|
| Dazatynib | 198/259 | |
| Imatynib | 167/260 | |
| Dazatynib wobec imatynibu | | 1,54 (1,25 - 1,89) |

Wskaźniki cCCyR, odpowiednio, w grupach leczonych 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 współmierne z pierwszorzędowym punktem końcowym. Wskaźniki MMR, odpowiednio, w grupach leczonych 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 współmierne z pierwszorzędowym punktem końcowym.

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

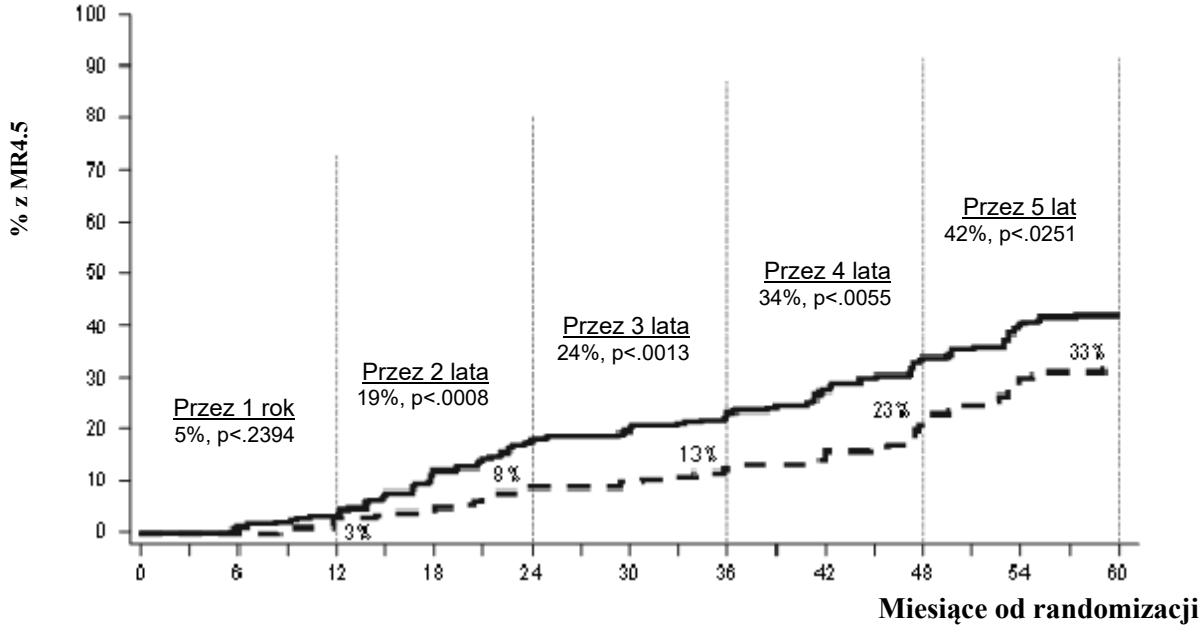
**Wykres 2.: Wskaźniki MMR w czasie – wszyscy zrandomizowani pacjenci w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej**




| | N |
|---|---|
| _____ Dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę | 259 |
| --------- Imatynib w dawce 400 mg raz na dobę | 260 |

Odsetek pacjentów osiągających współczynnik BCR-ABL o wartości ≤ 0,01% zmniejszenie 4-log) w każdym czasie był większy w grupie leczonych dazatynibem w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (54,1% w stosunku do 45%). Odsetek pacjentów osiągających współczynnik BCR-ABL o wartości ≤0,0032% (zmniejszenie 4,5-log) w każdym czasie był większy w grupie leczonych dazatynibem w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (44% w stosunku do 34%).
Wskaźniki MR4.5 w czasie przedstawiono graficznie na Wykresie 3. Odsetki MR4.5 w czasie były stale wyższe wśród pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem.

**Wykres 3.: Wskaźniki MR4.5 w czasie - wszyscy zrandomizowani pacjenci w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej**




| | N |
|---|---|
| _____ Dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę | 259 |
| --------- Imatynib w dawce 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 dazatynibem w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (niskiego ryzyka: 90% i 69%; pośredniego ryzyka: 71% i 65%; wysokiego ryzyka: 67% i 54%, odpowiednio).

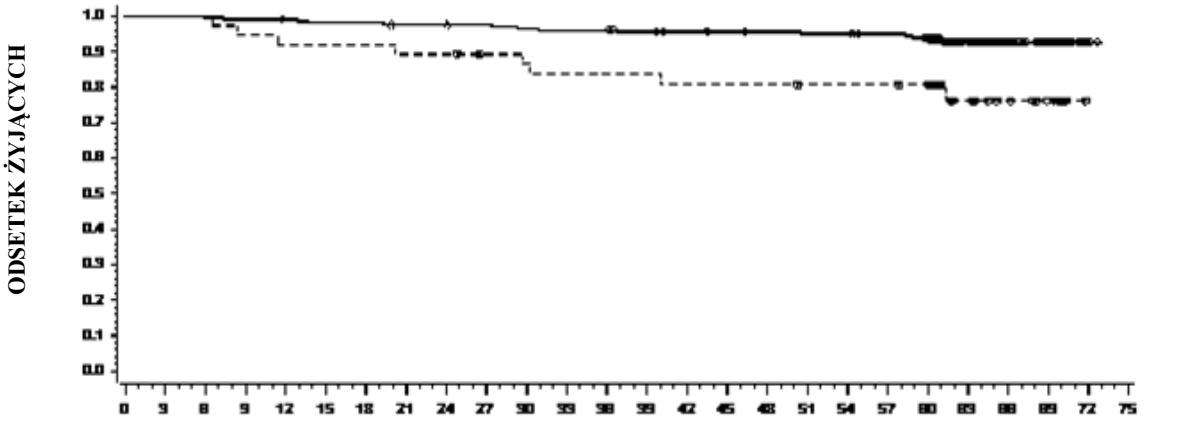
W dodatkowej analizie, więcej pacjentów leczonych dazatynibem (84%) uzyskało wczesną odpowiedź molekularną (definiowaną jako poziom BCR-ABL ≤ 10% po 3 miesiącach) w porównaniu do pacjentów leczonych imatynibem (64%). Pacjenci uzyskujący wczesną odpowiedź molekularną mieli mniejsze ryzyko transformacji, 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 ≤ 10% i > 10% po 3 miesiącach**

| **Dazatynib N=235** | **Pacjenci z BCR-ABL ≤ 10% po 3 miesiącach** | **Pacjenci z BCR-ABL > 10% po 3 miesiącach** |
|---|---|---|
| Liczba 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 Wykresie 4. Wartość OS była stale wyższa wśród pacjentów leczonych dazatynibem, u których osiągnięto poziom BCR-ABL ≤10% po 3 miesiącach, niż wśród pacjentów, u których nie osiągnięto takiego poziomu.

**Wykres 4.: Orientacyjny wykres całkowitego czasu przeżycia dla dazatynibu w zależności od poziomu BCR-ABL (≤10% lub > 10%) po 3 miesiącach w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej**




**Pacjenci z ryzykiem zdarzeń**

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ≤10% | 198 | 198 | 197 | 196 | 195 | 193 | 193 | 191 | 191 | 190 | 188 | 187 | 187 | 184 | 182 | 181 | 179 | 179 | 177 | 171 | 96 | 54 | 29 | 3 | 0 |
| >10% | 37 | 37 | 37 | 35 | 34 | 34 | 34 | 33 | 33 | 31 | 30 | 29 | 29 | 29 | 28 | 28 | 27 | 27 | 27 | 26 | 15 | 10 | 6 | 6 | 0 |

___ ≤10% ------ >10%

◇◇◇ Cenzurowane ◇◇◇ Cenzurowane

| GRUPA (95% CI) | # ZGONY/# Pacjenci | MEDIANA (95% CI) | WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA |
|---|---|---|---|
| ≤10% | 14/198 | .(. - .) | |
| >10% | 8/37 | .(. - .) | |
| | | | 0,29 (0,12 - 0,69) |

Progresję choroby definiowano jako zwiększenie liczby białych krwinek pomimo odpowiedniego leczenia, utratę CHR, częściowej CyR lub CCyR, przejście do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego lub zgon. Szacowany 60-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił 88,9% (CI: 84% - 92,4%) zarówno w grupie leczonej dazatynibem jak i imatynibem. Przejście w ciągu 60 miesięcy do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego występowało u mniejszej liczby pacjentów leczonych dazatynibem (n=8; 3%) w porównaniu z pacjentami leczonymi 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 w całkowitym czasie przeżycia (OS) (HR 1,01; 95% CI: 0,58 - 1,73; p=0,9800) i czasie przeżycia bez progresji choroby (PFS) (HR 1,00; 95% CI: 0,58 - 1,72; p=0,9998) między dazatynibem a imatynibem.

W przypadku pacjentów, którzy zgłosili progresję choroby lub przerwali leczenie dazatynibem lub imatynibem, przeprowadzono sekwencjonowanie BCR-ABL na próbkach krwi pacjentów, o ile były dostępne. W obu grupach leczenia zaobserwowano podobne wskaźniki mutacji. Mutacje wykryte wśród pacjentów leczonych dazatynibem obejmowały T315I, F317I/L i V299L. W grupie leczonych imatynibem stwierdzono odmienny zakres mutacji. W oparciu o dane *in vitro* wydaje się, że dazatynib nie jest aktywny przeciw mutacji T315I.

*Faza przewlekła CML - Oporność lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie 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.*
U pacjentów, u których wstępne leczenie imatynibem w dawce 400 lub 600 mg było nieskuteczne przeprowadzono badanie otwarte, randomizowane, nieporównawcze wieloośrodkowe. Pacjenci byli

losowo przydzielani (2:1) do grupy otrzymującej dazatynib (70 mg dwa razy na dobę) lub imatynib (400 mg dwa razy na dobę). Przeniesienie do alternatywnego ramienia badania było dopuszczalne, jeśli u pacjentów stwierdzano progresję choroby lub nietolerancję leczenia mimo zmiany dawkowania. Pierwszorzędnym punktem końcowym był MCyR w 12 tygodniu. Otrzymane wyniki obejmują grupę 150 pacjentów: 101 było randomizowanych do grupy otrzymującej dazatynib, a 49 do grupy otrzymującej imatynib (wszyscy byli oporni na imatynib). Mediana czasu od momentu rozpoznania do randomizacji wynosiła 64 miesiące dla pacjentów otrzymujących dazatynib i 52 miesiące dla pacjentów otrzymujących imatynib. Wszyscy pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni. Po wcześniejszym leczeniu imatynibem całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. complete haematologic response, CHR) po leczeniu uzyskano u 93% spośród 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 dla dazatynibu (przy 44% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej) oraz 3 miesiące dla imatynibu (przy 10% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej). Dziewięćdziesiąt trzy procent pacjentów w ramieniu dazatynibu i 82% pacjentów w ramieniu imatynibu osiągnęło całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR) przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia.

W 3 miesiącu w ramieniu dazatynibu obserwowano częściej dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) (36%) niż w ramieniu imatynibu (29%). Warto zauważyć, że w ramieniu dazatynibu 22% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (ang. complete cytogenetic response, CCyR), podczas gdy w ramieniu imatynibu tylko 8% pacjentów osiągnęło taką odpowiedź. Po dłuższym czasie leczenia i okresie obserwacji (mediana 24 miesięcy) 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, procent 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%). Procent 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, procent pacjentów, którzy mieli roczny okres przeżycia bez postępu choroby (ang. progression-free survival, PFS) wynosił 91% (95% CI: [85%-97%]) dla dazatynibu i 73% (95% CI: [54%-91%]) dla imatynibu. Procent pacjentów, którzy mieli dwuletni 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), obserwowano u 43% pacjentów z ramienia dazatynibu oraz u 82% pacjentów z ramienia imatynibu.

Procent większej odpowiedzi molekularnej (definiowanej jako BCR-ABL/kontrolowane transkrypty ≤ 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.*
U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję na imatynib przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem (tj. pacjentów, u których w czasie leczenia imatynibem, wystąpiły istotne objawy toksyczności, uniemożliwiające dalsze leczenie).
Sumarycznie 387 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (288 z opornością oraz 99 z brakiem tolerancji). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wyniosła 61 miesiące. Większość pacjentów (53%) otrzymywała wcześniej imatynib przez ponad 3 lata. Większość pacjentów z opornością (72%) otrzymywała > 600 mg imatynibu. Dodatkowo do leczenia imatynibem, 35% pacjentów otrzymywała wcześniejszą chemioterapię, 65% otrzymywało wcześniej

interferon, a u 10% wykonywano uprzednio przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. U trzydziestu ośmiu procent pacjentów stwierdzono obecność podstawowych mutacji, o których wiadomo, że są odpowiedzialne za oporność na imatynib. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 24 miesiąca, przy 51% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Wyniki 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 miesięcy, u 21 spośród 240 pacjentów, którzy osiągnęli dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) stwierdzono progresję choroby i u tych pacjentów nie osiągnięta została mediana czasu trwania dużej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, 95% (95% CI: [92%-98%]) procent pacjentów utrzymała MCyR przez 1 rok, a 88% (95% CI: [83%-93%]) utrzymała MCyR przez 2 lata. Procent pacjentów, u których CCyR utrzymał się przez 1 rok wynosił 97% (95% CI: [94%-99%]), a przez 2 lata 90% (95% CI: [86%-95%]). Czterdzieści dwa procent pacjentów opornych na imatynib, którzy nie uzyskali wcześniej MCyR po zastosowaniu imatynibu (n= 188) uzyskało MCyR po podaniu dazatynibu.

Stwierdzono 45 różnych typów mutacji BCR-ABL u 38% pacjentów włączonych do tego badania. 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 czy na początku leczenia pacjenci mieli mutacje BCR-ABL, P-loop mutacje czy nie mieli mutacji (odpowiednio 63%, 61% i 62%).

Dla pacjentów opornych 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% dla pacjentów opornych na imatynib i 74% dla pacjentów, którzy nie tolerują imatynibu).

*Faza akceleracji CML*
U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję imatynibu przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 174 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (161 z opornością oraz 13 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 82 miesiące. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 14 miesięcy przy 31% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 46% (oceniony u 41 pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11.

*Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego CML*
U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję imatynibu przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 109 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (99 z opornością oraz 10 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 48 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3,5 miesiąca przy 12% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 68% (oceniony u 19 pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11.

*Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL*
U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ ALL wykazujących oporność lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie imatynibem przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 48 pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (42 z opornością oraz 6 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 28 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 2% pacjentów

leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 50% (oceniony u wszystkich 22 leczonych pacjentów z CCyR). Dodatkowo 46 pacjentów z Ph+ ALL otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (44 z opornością oraz 2 z brakiem tolerancji imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 18 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 7% pacjentów leczonych > 24 miesięcy 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 Ph+ ALL).

**Tabela 11.: Skuteczność w badaniach II fazy z jednym ramieniem dazatynibem[a]**

| | **Faza przewlekła (n=387)** | **Faza akceleracji (n=174)** | **Mieloblastyczna postać przełomu blstycznego (n=109)** | **Limfoblastyczna postać przełomu blstycznego (n=48)** | **Ph+ ALL (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 trawania 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 postępu 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) |
| Sumarycznie | | | | | |
| 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 zebrane w tej tabeli pochodzą z badań, w których dawką początkową było 70 mg podawane dwa razy na dobę.
Zalecana dawka początkowa patrz punkt 4.2.
[a] Wyniki zebrane dla pierwszorzędowych punktów końcowych zostały wytłuszczone.
[b] Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): Duża odpowiedź hematologiczna: (MaHR - Major hematologic response) = całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR - complete haematologic response) + brak objawów białaczki (NEL - no evidence of leukemia).
CHR (faza przewlekła CML): Krwinki białe (WBC) ≤ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi < 450000/mm$^3$, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, < 20% granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.
CHR (zaawansowana CML/Ph+ ALL): WBC ≤ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, ANC ≥ 1000/mm$^3$, płytki ≥ 100000/mm$^3$, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, < 20% bazofili w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.
NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm$^3$ i < 1000/mm$^3$, lub płytki krwi ≥ 20000/mm$^3$ i ≤ 100000/mm$^3$.

[c] Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa (> 0%-35%). MCyR (0%–35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.
n/a = nie dotyczy; CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

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

*Badania kliniczne III fazy u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL, którzy byli oporni lub nie tolerowali imatynibu*
Wykonano dwa randomizowane, otwarte badania oceniające skuteczność dazatynibu podawanego raz na dobę w porównaniu do dazatynibu podawanego dwa razy na dobę. Poniżej opisane wyniki pochodzą z co najmniej 2-letniej i 7-letniej obserwacji od rozpoczęcia leczenia dazatynibem.

*Badanie 1.*
W badaniu fazy przewlekłej CML, u pacjentów opornych na imatynibu, głównym punktem końcowym był MCyR. Drugorzędowym punktem końcowym był MCyR podzielony przez dawkę dobową u pacjentów opornych na imatynibu. Do innych punktów drugorzędowych należały czas trwania MCyR, PFS, całkowity czas przeżycia. Całkowitą liczbę 670 pacjentów, z których 497 było opornych na imatynib, randomizowano 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 leczenia dla wszystkich pacjentów nadal leczonych z co najmniej 5-letnim okresem obserwacji (n=205) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 66 miesięcy). Mediana czasu leczenia dla wszystkich pacjentów po 7-letniej obserwacji wynosiła 29,8 miesięcy (zakres < 1–92,9 miesięcy).

Skuteczność osiągnięto we wszystkich grupach leczonych dazatynibem podawanym jeden raz na dobę. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (różnica w MCyR 1,9%; z 95% przedziałem ufności [-6,8% - 10,6%]) wykazano porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) z podawaniem 2 razy na dobę; jednakże przy zastosowaniu schematu dawkowania 100 mg raz na dobę wykazano zwiększone bezpieczeństwo i tolerancję. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabelach 12. i 13.

**Tabela 12.: Skuteczność dazatynibu w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: oporność lub nietolerancja na imatynib w fazie przewlekłej CML (wyniki po 2 latach)[a]**

| | |
|---|---|
| **Wszyscy pacjenci** | n=161 |
| **Pacjenci oporni na imatynib** | n=124 |
| **Odsetek odpowiedzi hematologicznej[b] (%) (95% CI)** | |
| CHR | 92% (86-95) |
| **Odpowiedź cytogenetyczna[c] (%) (95% CI)** | |
| MCyR | |
| Wszyscy pacjenci | 63% (56-71) |
| Pacjenci oporni na imatynib | 59% (50-68) |
| CCyR | |
| Wszyscy pacjenci | 50% (42-58) |
| Pacjenci oporni na imatynib | 44% (35-53) |
| Większa odpowiedź molekularna u pacjentów osiągających CCyR[d] (%) (95% CI) | |
| Wszyscy pacjenci | 69% (58-79) |
| Pacjenci oporni na imatynib | 72% (58-83) |

[a] Wyniki odnotowane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę.

[b] Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) (faza przewlekła CML): Krwinki białe (WBC) ≤ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi < 450000/mm3, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, liczba granulocytów zasadochłonnych w 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 ≤ 0,1% oznaczony metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej.

**Tabela 13.: Długoterminowa skuteczność dazatynibu w badaniu fazy III dotyczącym optymalizacji dawkowania: pacjenci z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją na imatynib[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 oporni na imatynib | NA | 35% (41/117) | 42% (50/120) | 43% (51/120) |
| Pacjenci z nietolerancją imatynibu | NA | 43% (16/37) | 53% (21/40) | 55% (22/40) |
| **Czas przeżycia bez progresji choroby[b]** | | | | |
| Wszyscy pacjenci | 90% (86, 95) | 80% (73, 87) | 51% (41, 60) | 42% (33, 51) |
| Pacjenci oporni na imatynib | 88% (82, 94) | 77% (68, 85) | 49% (39, 59) | 39% (29, 49) |
| Pacjenci z nietolerancją 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 oporni na imatynib | 94% (90, 98) | 89% (84, 95) | 77% (69, 85) | 63% (53, 71) |
| Pacjenci z nietolerancją imatynibu | 100% (100, 100) | 95% (88, 100) | 82% (70, 94) | 70% (52, 82) |

[a]Wyniki odnotowane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę.

[b]Progresję definiowano jako zwiększenie liczby białych krwinek (WBC), utratę CHR lub MCyR, ≥30% zwiększenie metafaz Ph+, potwierdzoną chorobę AP/BP lub zgon. PFS oceniano według zasad zgodnych z zaplanowanym leczeniem a pacjenci byli obserwowani pod względem zdarzeń łącznie z kolejną terapią.

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, procent pacjentów utrzymujących MCyR przez 18 miesięcy, leczonych dazatynibem w dawce 100 mg raz na dobę 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 Ph+ ALL głównym punktem końcowym była MaHR. Całkowitą liczbę 611 pacjentów randomizowano albo 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).

Dla głównego punktu końcowego określającego skuteczność podawanie raz na dobę miało porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) do podawania dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; z 95% przedziałem ufności [-7,1% - 8,7%]); jednakże przy zastosowaniu schematu dawkowania 140 mg raz na dobę wykazano zwiększone bezpieczeństwo i tolerancję. Wskaźniki odpowiedzi przedstawiono w Tabeli 14.

**Tabela 14.: Skuteczność dazatynibu w badaniach III fazy dotyczących optymalizacji dawkowania: faza zaawansowana CML i Ph+ ALL (wyniki po 2 latach)[a]**

| | **Faza akceleracji (n=158)** | **Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 75)** | **Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 33)** | **Ph+ ALL (n= 40)** |
|---|---|---|---|---|
| **MaHR[b]** (95% CI) | 66% (59-74) | 28% (18-40) | 42% (26-61) | 38% (23-54) |
| CHR[b] (95% CI) | 47% (40-56) | 17% (10-28) | 21% (9-39) | 33% (19-49) |
| NEL[b] (95% CI) | 19% (13-26) | 11% (5-20) | 21% (9-39) | 5% (1-17) |
| **MCyR[c]** (95% CI) | 39% (31-47) | 28% (18-40) | 52% (34-69) | 70% (54-83) |
| CCyR (95% CI) | 32% (25-40) | 17% (10-28) | 39% (23-58) | 50% (34-66) |

[a] Wyniki odnotowane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 140 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

[b] Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): Duża odpowiedź hematologiczna: (MaHR - Major hematologic response) = całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR - complete haematologic response) + brak objawów białaczki (NEL - no evidence of leukemia).
CHR: Krwinki białe (WBC) ≤ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, ANC ≥ 1000/mm$^3$ płytki krwi < 100 000/mm$^3$, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, < 20% granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.
NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm$^3$ i < 1000/mm$^3$, lub płytki krwi ≥ 20000/mm$^3$ i ≤ 100000/mm$^3$.

[c] MCyR obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą (0% Ph+ metaphases) jak i częściową (> 0%-35%).
CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

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

U pacjentów z mieloblastyczną postacią przełomu blastycznego leczonych schematem 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 zgodnie ze schematem 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 Ph+ ALL leczonych schematem 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*

Spośród 130 pacjentów z CML w fazie przewlekłej (CML CP) leczonych w dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży: w badaniu I fazy prowadzonym metodą otwartej próby bez randomizacji, mającym na celu ustalenie właściwej dawki leku, oraz w badaniu II fazy prowadzonym metodą otwartej próby bez randomizacji, 84 pacjentów (wyłącznie z badania II fazy) to pacjenci z nowo rozpoznaną CML CP, a 46 pacjentów (17 z badania I fazy i 29 z badania II fazy) z nietolerancją lub opornością na wcześniejsze leczenie imatynibem. Dziewięćdziesięcioro siedmioro ze 130 dzieci i młodzieży z CML CP leczono dazatynibem w tabletkach w dawce 60 mg/m$^2$ pc. raz na dobę (dawka maksymalna 100 mg raz na dobę

u pacjentów z dużą powierzchnią ciała). 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.: Wyniki skuteczności dazatynibu u dzieci i młodzieży z CML CP**
**Łączna odpowiedź w czasie uwzględniając minimalny okres obserwacji**

| | 3 miesiące | 6 miesięcy | 12 miesięcy | 24 miesięce |
|---|---|---|---|---|
| **CCyR (95% CI)** | | | | |
| Nowo zdiagnozowani (N=51)[a] | 43,1% (29,3; 57,8) | 66,7% (52,1; 79,2) | 96,1% (86,5; 99,5) | 96,1% (86,5; 99,5) |
| Leczeni wcześniej imatynibem (N=46)[b] | 45,7% (30,9; 61,0) | 71,7% (56,5; 84,0) | 78,3% (63,6; 89,1) | 82,6% (68,6; 92,2) |
| **MCyR (95% 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% (6,3; 28,9) | 26,1% (14,3; 41,1) | 39,1% (25,1; 54,6) | 52,2% (36,9; 67,1) |

[a]Pacjenci z badania II fazy z udziałem dzieci i młodzieży, dotyczącego nowo rozpoznanej CML CP otrzymujący produkt leczniczy w postaci tabletek doustnych
[b]Pacjenci z badań I fazy i II fazy z udziałem dzieci i młodzieży, dotyczących CML CP, z opornością lub nietolerancją imatynibu, otrzymujący produkt leczniczy w postaci tabletek doustnych

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży I fazy po co najmniej 7 latach obserwacji, u 17 pacjentów z CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu, mediana czasu trwania PFS wynosiła 53,6 miesiąca, a wskaźnik OS wynosił 82,4%.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży II fazy, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w postaci tabletek, oszacowany wskaźnik 24-miesięcznych PFS wśród 51 pacjentów z nowo rozpoznaną CML CP wynosił 94,0% (82,6; 98,0), a wśród 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 z udziałem dzieci i młodzieży 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 dazatynib proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 72 mg/m$^2$ pc. Ta dawka odpowiada ekspozycji mniejszej o 30% w porównaniu z zalecaną dawką. U tych pacjentów wskaźnik CCyR wynosił 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)], a wskaźnik MMR 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] po 12 miesiącach.

Wśród dzieci i młodzieży z CML CP leczonych dazatynibem, którzy wcześniej otrzymywali imatynib, mutacjami wykrywanymi pod koniec leczenia były: T315A, E255K i F317L. Jednak przed leczeniem mutacje E255K i F317L również były wykrywane. 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 dzieci powyżej jednego roku życia i młodzieży z nowo rozpoznaną Ph+ ALL.
W tym wieloośrodkowym badaniu II fazy, z historyczną grupą kontrolną oceniano dazatynib podawany w uzupełnieniu do chemioterapii standardowej; 106 dzieciom i młodzieży z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, z czego 104 pacjentów miało potwierdzoną Ph+ ALL; podawano dazatynib w dawce dobowej 60 mg/m$^2$ pc. w sposób ciągły przez maksymalnie 24 miesiące, w skojarzeniu z chemioterapią. Osiemdziesięciu dwóch pacjentów otrzymywało wyłącznie dazatynib w postaci tabletek, a 24 pacjentów przynajmniej raz przyjęło dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, z czego 8 pacjentów stosowało wyłącznie dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Schemat chemioterapii podstawowej był taki sam jak w badaniu AIEOP-BFM ALL 2000 (protokół standardowej chemioterapii wielolekowej). Głównym punktem końcowym do oceny skuteczności był odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS), który wynosił 65,5% (55,5; 73,7).

Odsetek ujemnych wyników badania w kierunku minimalnej choroby resztkowej (ang, *minimal residual disease*, MRD) oceniany na podstawie rearanżacji genów Ig/TCR wyniósł 71,7% do końca konsolidacji u wszystkich leczonych pacjentów. Kiedy odsetek ten określono u 85 pacjentów z możliwymi do oceny wynikami badania Ig/TCR, jego szacunkowa wartość wyniosła 89,4%. Odsetek ujemnych wyników badania w kierunku minimalnej choroby resztkowej na koniec indukcji i konsolidacji mierzony metodą cytometrii przepływowej wyniósł odpowiednio 66,0% i 84,0%.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Dystrybucja
Objętość dystrybucji dazatynibu u pacjentów jest duża (2505 l), współczynnik zmienności (CV% 93%) co wskazuje, że lek ten jest szeroko rozprowadzany w przestrzeni pozanaczyniowej. Z badań *in vitro* wynika, że dazantynib w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z białkami osocza w przybliżeniu w 96%.

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

Eliminacja
Średni końcowy okres półtrwania dazatynibu wynosi 3 godziny do 5 godzin. Średni pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 363,8 l/godz. (CV% 81,3%).

Dazatynib wydalany jest w przeważającej części z kałem, głównie w postaci metabolitów. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki dazatynibu znakowanego węglem [14C] około 89% tej dawki zostało wydalone w ciągu 10 dni, przy 4% radioaktywności stwierdzanej w moczu i 85% stwierdzanej w kale. Dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 0,1% całości wydalanej z moczem i 19% całości wydalanej w kale, przy czym pozostałą część stanowiły metabolity.

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

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

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

W badaniu farmakokinetyki z udziałem dzieci i młodzieży ekspozycja na dazatynib z normalizacją dawki ($C_{avg}$, $C_{min}$ i $C_{max}$) wydawała się być zbliżona u 21 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CP-CML) oraz 16 pacjentów z Ph+ ALL.

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

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Toksyczność pierwotna wystąpiła w układzie pokarmowym, krwiotwórczym i limfatycznym.

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

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

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

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

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

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

W dwuletnim badaniu oceniającym rakotwórczość dazatynib podawano doustnie szczurom w dawkach 0,3; 1 i 3 mg/kg mc. na dobę. Zastosowanie największej dawki było związane z poziomem ekspozycji w osoczu (AUC) zasadniczo równoważnym ekspozycji u ludzi podczas stosowania dawki początkowej z zalecanego zakresu, wynoszącego od 100 mg do 140 mg na dobę. Zaobserwowano statystycznie istotny wzrost łącznej częstości występowania raka płaskonabłonkowego oraz brodawczaków w macicy i szyjce macicy u samic otrzymujących duże dawki, a także gruczolaka prostaty u samców otrzymujących małe dawki. Znaczenie wyników badań rakotwórczości prowadzonych na szczurach dla ludzi nie jest znane.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Laktoza jednowodna
Hypromeloza (15 mPas)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna

### 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

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium
Pojemnik HDPE z nakrętką z polipropylenu z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Dasatinib Viatris, 20 mg, 50 mg, tabletki powlekane
Pudełka tekturowe zawierające 56 lub 60 tabletek powlekanych w blistrach lub w blistrach jednodawkowych. Pudełka tekturowe zawierające pojemniki z 60 tabletkami powlekanymi.

Dasatinib Viatris, 80 mg, 100 mg, 140 mg, tabletki powlekane
Pudełka tekturowe zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach lub w blistrach jednodawkowych. Pudełka tekturowe zawierające pojemniki z 30 tabletkami powlekanymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tabletki powlekane złożone są z rdzenia pokrytego otoczką, która zapobiega narażeniu personelu medycznego na substancje czynną. Zaleca się stosowanie rękawiczek lateksowych lub nitrylowych do prawidłowego usunięcia produktu leczniczego w przypadku zetknięcia się z tabletkami, które zostały przypadkowo rozkruszone lub połamane, w celu zmniejszenia ryzyka narażenia na kontakt ze skórą.

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

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dasatinib Viatris, 20 mg, tabletki powlekane 25660

Dasatinib Viatris, 50 mg, tabletki powlekane 25661

Dasatinib Viatris, 80 mg, tabletki powlekane 25663

Dasatinib Viatris, 100 mg, tabletki powlekane 25664

Dasatinib Viatris, 140 mg, tabletki powlekane 25665

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-11-29
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2024-07-17

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

21.09.2026