

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дазатиниб Тева 50 mg филмирани таблетки  
Dasatinib Teva 50 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg дазатиниб (dasatinib), като монохидрат.

#### Помощно вещество с известно действие.

Всяка филмирана таблетка съдържа 65,7 mg лактоза монохидрат и 1,5 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Бяла до почти бяла филмирана таблетка с овална форма, със скосени ръбове и с вдлъбнато релефно означение "50" от едната страна на таблетката, с размери приблизително 10,8 x 5,8 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Дазатиниб Тева е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- новодиагностицирана положителна за Филадельфийска хромозома (Ph+) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза.
- ХМЛ в хронична, напреднала или бластна фаза с резистентност или непоносимост към предишно лечение, включващо иматиниб.
- Ph+ остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) и лимфоидна бластна ХМЛ с резистентност или непоносимост към предишно лечение.

Дазатиниб Тева е показан за лечение на педиатрични пациенти с:

- новодиагностицирана Ph+ ХМЛ в хронична фаза (Ph+ ХМЛ-ХФ) или Ph+ ХМЛ-ХФ с резистентност или непоносимост към предишно лечение, включващо иматиниб.
- новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ в комбинация с химиотерапия.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се проведе от лекар с опит в диагнозата и лечението на пациенти с левкемия.

#### Дозировка

#### Възрастни пациенти

Препоръчителната начална доза за хроничната фаза на ХМЛ е 100 mg дазатиниб веднъж дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190079
Разрешение №	64923 / 12-03-2024
SG/MA/MP -	/
Добрение №	/



Препоръчителната начална доза за напреднала, миелоидна или лимфоидна бластна фаза (напреднала фаза) на ХМЛ или Ph+ ОЛЛ е 140 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

**Педиатрична популация (Ph + ХМЛ-ХФ и Ph+ ОЛЛ)**

Дозировката за деца и юноши се определя въз основа на телесното тегло (вж. Таблица 1). Дазатиниб се прилага перорално еднократно дневно или под формата на Дазатиниб Тева филмирани таблетки или като прах за перорална суспензия. Дозата трябва да се преизчислява на всеки 3 месеца въз основа на промени в телесното тегло или по-често, ако е необходимо. Таблетката не се препоръчва за употреба при пациенти с тегло под 10 kg; за тези пациенти трябва да се използва прах за перорална суспензия. Препоръчва се повишаване или понижаване на дозата въз основа на индивидуалния отговор и поносимостта на пациента. Няма опит от лечението с Дазатиниб Тева при деца под 1 година.

Дазатиниб Тева филмирани таблетки и дазатиниб прах за перорална суспензия не са биоеквивалентни. Пациентите, които не могат да преглъщат таблетки и желаят да преминат от дазатиниб прах за перорална суспензия към Дазатиниб Тева таблетки или пациенти, които не могат да преглъщат таблетки и които желаят да преминат от таблетки към перорална суспензия, могат да направят това, при условие, че спазват правилните препоръки за дозировка на лекарствената форма.

Препоръчителната начална дневна доза на Дазатиниб Тева таблетки при педиатрични пациенти е указана в Таблица 1.

**Таблица 1: Дозировка на Дазатиниб Тева таблетки за педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ-ХФ или Ph+ ОЛЛ**

Телесно тегло (kg) <sup>a</sup>	Дневна доза (mg)
10 до по-малко от 20 kg	40 mg
20 до по-малко от 30 kg	60 mg
30 до по-малко от 45 kg	70 mg
поне 45 kg	100 mg

<sup>a</sup> Таблетката не се препоръчва за пациенти с тегло под 10 kg; за тези пациенти трябва да се използва прах за перорална суспензия.

**Продължителност на лечението**

В клинични изпитвания лечението с дазатиниб при възрастни с Ph+ ХМЛ-ХФ, напреднала миелоидна или лимфоидна бластна фаза (напреднала фаза) ХМЛ или Ph+ ОЛЛ и педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ-ХФ е продължило до прогресията на заболяването или до появата на непоносимост от страна на пациента. Ефектът от спиране на лечението върху дългосрочния изход от заболяването след постигането на цитогенетичен или молекулярен отговор [включително пълен цитогенетичен отговор (CCyR), голям молекулярен отговор (MMR) и MR4,5] не е проучен.

В клинични проучвания, лечението с дазатиниб при педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ е прилагано непрекъснато, добавено към последователни блокове на основната химиотерапия с максимална продължителност от две години. При пациенти, които са подложени на последваща трансплантация на стволови клетки, дазатиниб може да се приложи за още една година след трансплантацията.

За да се постигне препоръчителната доза Дазатиниб Тева се предлага под формата на филмирани таблетки от 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg и 100 mg; наличен е също дазатиниб под формата на перорална суспензия. Повишаване или понижаване на дозата се препоръчва въз основа на повлияването и поносимостта на пациента .

**Повишаване на дозата**

В клинични изпитвания при възрастни с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, повишаване на дозата до 140 mg веднъж дневно (хронична фаза на ХМЛ) или 180 mg веднъж дневно (напреднала фаза на ХМЛ)



или Rh+ ОЛЛ) е допускано при пациенти, при които не се постига хематологичен или цитогенетичен отговор при препоръчителната начална доза.

При педиатрични пациенти с Rh+ ХМЛ-ХФ, при които не се постига хематологичен, цитогенетичен и молекулярен отговор за препоръчителното време съгласно настоящите ръководства за лечение и които понасят лечението, се препоръчва следното повишаване на дозата, указано в Таблица 2.

**Таблица 2: Повишаване на дозата при педиатрични пациенти с Rh+ ХМЛ-ХФ**

	Доза (максимална дневна доза)	
	Начална доза	Повишаване
Таблетки	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Не се препоръчва повишаване на дозата при педиатрични пациенти с Rh+ ОЛЛ, тъй като при тези пациенти Дазатинб Тева се прилага в комбинация с химиотерапия.

Адаптиране на дозата поради поява на нежелани реакции

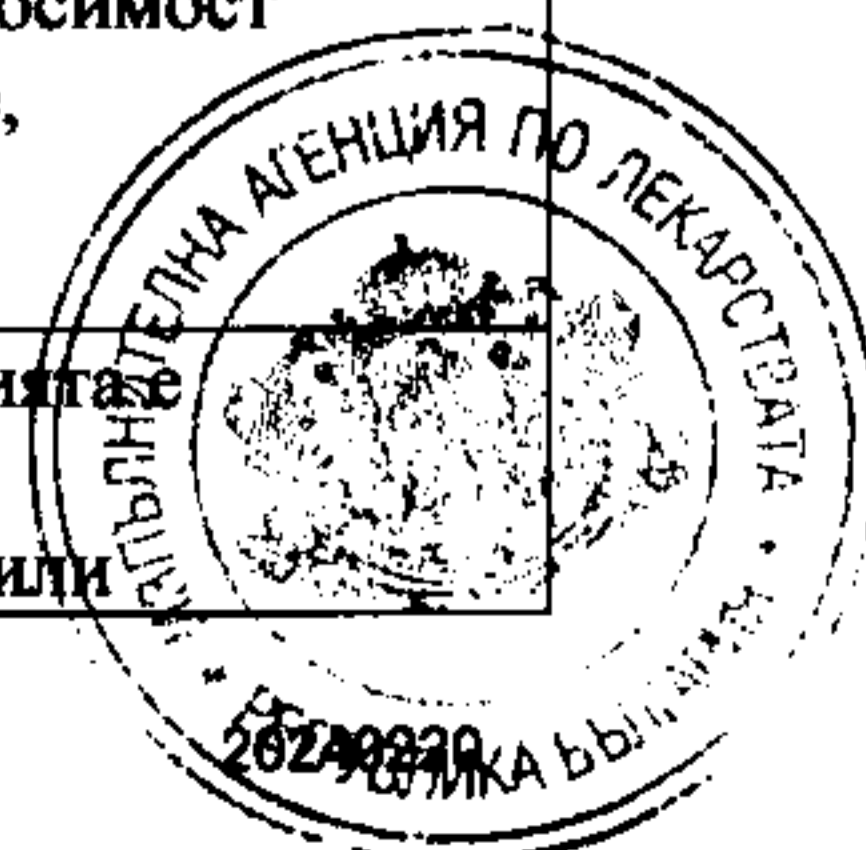
**Миелосупресия**

По време на клиничните изпитвания, миелосупресията е овладявана чрез прекъсване на приема, понижаване на дозата или преустановяване на изпитваното лечение. При необходимост е провеждана и трансфузия на тромбоцитна маса и еритроцити. При пациенти с резистентна миелосупресия е прилаган и хемопоетичен растежен фактор.

Препоръките за модифициране на дозата при възрастни са обобщени в Таблицы 3 и при педиатрични пациенти с Rh+ ХМЛ-ХФ в Таблица 4. Препоръките за педиатрични пациенти с Rh + ОЛЛ, лекувани в комбинация с химиотерапия, са в отделен параграф, след таблиците.

**Таблица 3: Адаптиране на дозата при неутропения и тромбоцитопения за възрастни пациенти**

Възрастни с хронична фаза на ХМЛ (начална доза 100 mg веднъж дневно)	ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Прекратяване на лечението до ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцити ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2 Възобновяване на лечението с първоначалната доза.</li> <li>3 Ако тромбоцитите са &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l и/или отново е налице ANC &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l за &gt; 7 дни, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с по-ниска доза от 80 mg веднъж дневно за втори епизод. За третия епизод, допълнително понижете дозата до 50 mg веднъж дневно (за новодиагностицирани пациенти) или прекратете (за пациенти с резистентност или непоносимост към предишното лечение, включващо иматиниб).</li> </ol>
Възрастни с напреднала и бластна фаза на ХМЛ и	ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 10 x	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Проверете дали цитопенията свързана с левкемията (костномозъчен аспират или</li> </ol>



Ph+ ОЛЛ (начална доза 140 mg веднъж дневно)	10 <sup>9</sup> /л	<p>биопсия).</p> <p>2 Ако цитопенията не е свързана с левкемията, спрете лечението до достигането на ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9</math>/л и тромбоцити <math>\geq 20 \times 10^9</math>/л и възобновете терапията с първоначалната доза.</p> <p>3 При рецидив на цитопенията, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с по-ниска доза от 100 mg веднъж дневно (втори епизод) или 80 mg веднъж дневно (трети епизод).</p> <p>4 Ако цитопенията е свързана с левкемията, обмислете повишаване на дозата до 180 mg веднъж дневно.</p>
---	--------------------	--

ANC: абсолютен брой на неутрофилите

**Таблица 4: Адаптиране на дозата при неутропения и тромбоцитопения за педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ-ХФ**

1. Ако цитопенията персистира за повече от 3 седмици, проверете дали цитопенията е свързана с левкемия (костномозъчен аспират или биопсия).	Доза (максимална дневна доза)			
		Първоначална доза	Едностепенна редукция на дозата	Двустепенна редукция на дозата
2. Ако цитопенията не е свързана с левкемия, спрете лечението до достигането на ANC* $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и тромбоцити $\geq 75 \times 10^9$ /л и възобновете терапията с първоначалната доза или понижете дозата.	Таблетки	40 mg	20 mg	*
		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
3. При рецидив на цитопенията, повторете костно-мозъчния аспират / биопсия и възобновете лечението с редуцирана доза.				

ANC: абсолютен брой на неутрофилите

\*по-ниска доза под формата на таблетки не е налична

При педиатрични пациенти с Ph + ХМЛ-ХФ, ако неутропенията или тромбоцитопенията от степен  $\geq 3$  рецидивират по време на пълния хематологичен отговор (ПХО), лечението с Дазатиниб Тева трябва да се прекъсне и впоследствие да се възобнови с понижена доза. При междинни степени на цитопения и при повлияване на заболяването, ако е необходимо дозата може временно да се понижи.



При педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ не се препоръчва промяна на дозата при случаи на хематологична токсичност степен 1 до 4. Ако неутропенията и/или тромбоцитопенията водят до забавяне на следващия блок на лечение с повече от 14 дни, Дазатиниб Тева трябва да се спре и да се възобнови при същото дозово ниво след започване на следващия блок на лечението. Ако неутропенията и/или тромбоцитопенията персistirат и следващият блок на лечение се забави с още 7 дни, трябва да се извърши оценка на костния мозък, за да се оцени целуларитетът и процентът на бластите. Ако целуларитетът на костния мозък е <10%, лечението с Дазатиниб Тева трябва да се прекъсне до ANC >500/ $\mu$ l ( $0,5 \times 10^9/l$ ), след което лечението може да бъде възобновено при пълна доза. Ако целуларитетът на костния мозък е >10%, може да се обмисли възобновяване на лечението с Дазатиниб Тева.

#### *Нехематологични нежелани реакции*

Ако след употреба на дазатиниб възникне умерена, нехематологична нежелана реакция от степен 2, лечението трябва да се преустанови до отзвучаване на нежеланата реакция или до връщане към изходното ниво. Лечението трябва да се възобнови със същата доза, ако реакцията се проявява за първи път и дозата трябва да се понижи, ако тя е рецидивираща нежелана реакция. При поява на тежка, нехематологична нежелана реакция от степен 3 или 4 след лечение с дазатиниб, лечението трябва да се прекрати до отзвучаване на нежеланата реакция. След това, лечението може да бъде възобновено по подходящ начин с редуцирана доза в зависимост от първоначалната тежест на нежеланата реакция. При пациенти с хронична фаза на ХМЛ, които приемат 100 mg веднъж дневно, се препоръчва понижаване на дозата до 80 mg веднъж дневно и при необходимост допълнително понижаване на дозата от 80 mg веднъж дневно до 50 mg веднъж дневно. При пациенти с напреднала фаза на ХМЛ или Ph+ ОЛЛ, които приемат 140 mg веднъж дневно, се препоръчва понижаване на дозата до 100 mg веднъж дневно и при необходимост, допълнително понижаване на дозата от 100 mg веднъж дневно до 50 mg веднъж дневно. При ХМЛ-ХФ педиатрични пациенти с нехематологични нежелани реакции, трябва да се следват описаните по-горе препоръчителни понижения на дозата за хематологични нежелани реакции. При педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ с нехематологични нежелани реакции, ако е необходимо, дозата трябва да се намали с едно ниво, в съответствие с препоръките за намаляване на дозата при хематологични нежелани реакции, описани по-горе.

#### *Плеврален излив*

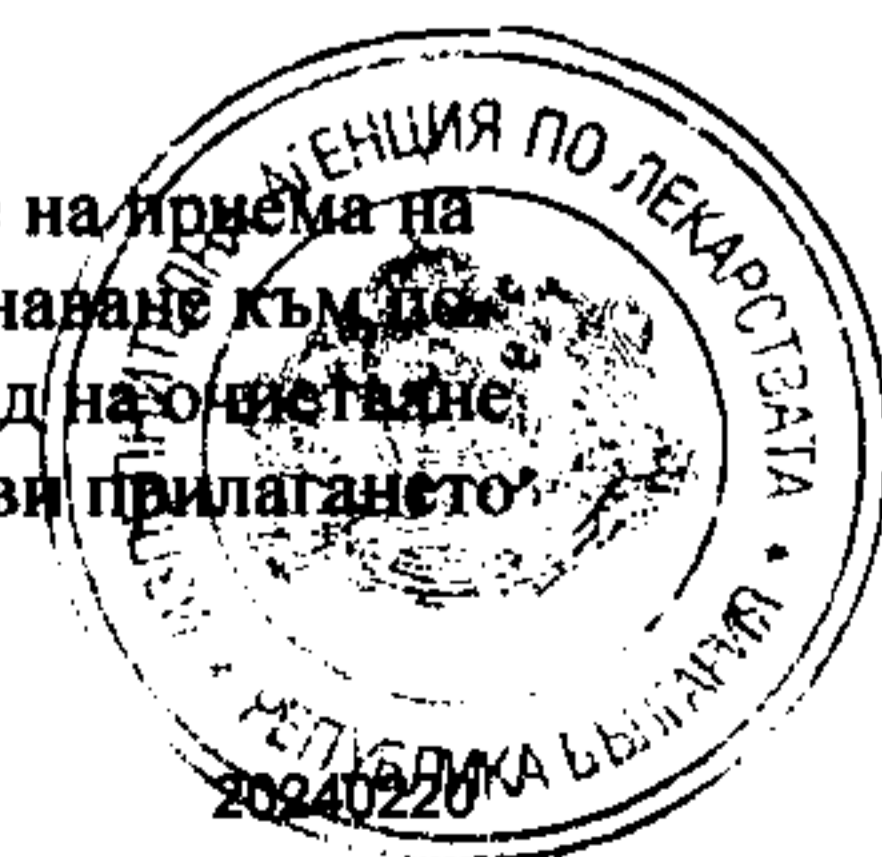
При диагностициране на плеврален излив лечението с дазатиниб трябва да се преустанови, докато пациентът се изследва, стане асимптоматичен или се възстанови до изходно ниво. Ако епизодът не се подобрява за около една седмица, трябва да се обмисли прилагане на лечебен курс с диуретици или кортикостероиди или и с двете едновременно (вж. точки 4.4 и 4.8). След отзвучаване на първия епизод, трябва да се обмисли повторното лечение с дазатиниб със същото дозово ниво. След отзвучаване на последващ епизод, дазатиниб трябва да се приложи отново на едно дозово ниво по-ниско. След отзвучаването на тежък (степен 3 или 4) епизод, лечението може да се възобнови по подходящ начин с понижена доза в зависимост от първоначалната тежест на нежеланата реакция.

#### *Намаляване на дозата при съпътстваща употреба на силни инхибитори на CYP3A4*

Съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A4 и сок от грейпфрут с Дазатиниб Тева трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако е възможно, трябва да се избере алтернативно съпътстващо лекарство без или с минимален потенциал за инхибиране на ензимите. Ако Дазатиниб Тева трябва да се прилага със силен инхибитор на CYP3A4, да се вземе предвид намаляване на дозата до:

- 40 mg дневно за пациенти, приемащи 140 mg таблетка дневно.
- 20 mg дневно за пациенти, приемащи 100 mg таблетка дневно.
- 20 mg дневно за пациенти, приемащи 70 mg таблетка дневно.

За пациенти, приемащи 60 mg или 40 mg дневно, да се вземе предвид прекъсване на приема на Дазатиниб Тева до спиране на приложението на CYP3A4 инхибитора или преминаване към по-ниска доза с лекарствена форма прах за перорална суспензия. Да се остави период на очакване от приблизително 1 седмица след спирането на инхибитора, преди да се възобнови прилагането на Дазатиниб Тева.



Тези намалени дози Дазатиниб Тева се предвижда да коригират площта под кривата (AUC) до границите, наблюдавани без СУР3А4 инхибитори. Липсват обаче клинични данни за тези корекции на дозата при пациенти, получаващи силни инхибитори на СУР3А4. Ако Дазатиниб Тева не се понася след намаляване на дозата, трябва да се прекрати приложението на силния инхибитор на СУР3А4 или да се прекъсне приема на Дазатиниб Тева, докато приложението на инхибитора бъде преустановено. Трябва да се остави период на очистване от приблизително 1 седмица след спирането на инхибитора, преди да се увеличи дозата Дазатиниб Тева.

### Специални популации

#### Старческа възраст

При тези пациенти не са наблюдавани клинично значими, свързани с възрастта фармакокинетични различия. Не са необходими специфични препоръки по отношение на дозировката при пациенти в старческа възраст.

#### Чернодробно увреждане

Пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане могат да приемат препоръчителната начална доза. Все пак, Дазатиниб Тева трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с понижена бъбречна функция не са провеждани клинични изпитвания с дазатиниб (изпитванията при пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ са изключвали пациенти с концентрация на серумния креатинин > 3 пъти над горната граница на нормата, а изпитванията при пациенти с хронична фаза на ХМЛ с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб са изключвали пациенти с концентрация на серумния креатинин > 1,5 пъти над горната граница). Тъй като бъбречният клирънс на дазатиниб и неговите метаболити е < 4%, не се очаква понижение на общия телесен клирънс при пациентите с бъбречна недостатъчност.

#### Начин на приложение

Дазатиниб Тева трябва да се приема перорално.

За да се поддържа постоянна доза и за да се намали рискът от експозиция върху кожата филмираните таблетки не трябва да се разтрошават, режат или дъвчат; те трябва да се поглъщат цели. Филмираните таблетки не трябва да се диспергират, тъй като при пациенти, приемащи диспергирана таблетка експозицията е по-ниска, отколкото при тези, които поглъщат цяла таблетка. Дазатиниб Тева може да се приема със или без храна и трябва да се приема последователно сутрин или вечер (вж. точка 5.2). За пациенти, които не могат да поглъщат таблетки също е наличен прах за перорална суспензия. Дазатиниб Тева не трябва да се приема с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Клинично значими взаимодействия

Дазатиниб е субстрат и инхибитор на цитохром Р450 (СУР) 3А4. Ето защо, съществува потенциална възможност за взаимодействие с други едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез или модулират активността на СУР3А4 (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на дазатиниб и лекарствени продукти или вещества, които са потенциални инхибитори на СУР3А4 (напр. кетоназол, итраконазол, еритромицин,



кларитромицин, ритонавир, телитромицин, сок от грейпфрут) може да повиши експозицията на дазатиниб. Ето защо, при пациенти, които приемат дазатиниб не се препоръчва едновременна употреба с мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Едновременна употреба на дазатиниб и лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или билкови продукти, съдържащи *Hypericum perforatum*, известен също като жълт кантарион) може значително да намали експозицията на дазатиниб и потенциално да увеличи риска от терапевтичен неуспех. Ето защо, при пациенти, които приемат дазатиниб при комбинирана терапия трябва да се избират алтернативни лекарствени продукти с по-малък индукционен потенциал по отношение на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на дазатиниб със субстрат на CYP3A4 може да повиши експозицията на CYP3A4 субстрата. Ето защо, е необходимо повишено внимание, когато дазатиниб се прилага едновременно със субстрати на CYP3A4, които имат тесен терапевтичен индекс, като астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ергоалкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин) (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на дазатиниб и антагонист на хистамин-2 (H<sub>2</sub>) (напр. фамотидин), инхибитор на протонната помпа (напр. омепразол) или алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид, може да намали експозицията на дазатиниб. Ето защо H<sub>2</sub>-антагонистите и инхибиторите на протонната помпа не се препоръчват за комбинирана терапия, а продуктите, съдържащи алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид трябва да се прилагат до 2 часа преди или 2 часа след употребата на дазатиниб (вж. точка 4.5).

#### Специални популации

Въз основа на резултатите от фармакокинетично проучване с единична доза, пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане могат да приемат препоръчителната начална доза (вж. точка 5.2). Поради ограниченията при това клинично проучване се препоръчва повишено внимание, когато дазатиниб се прилага на пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

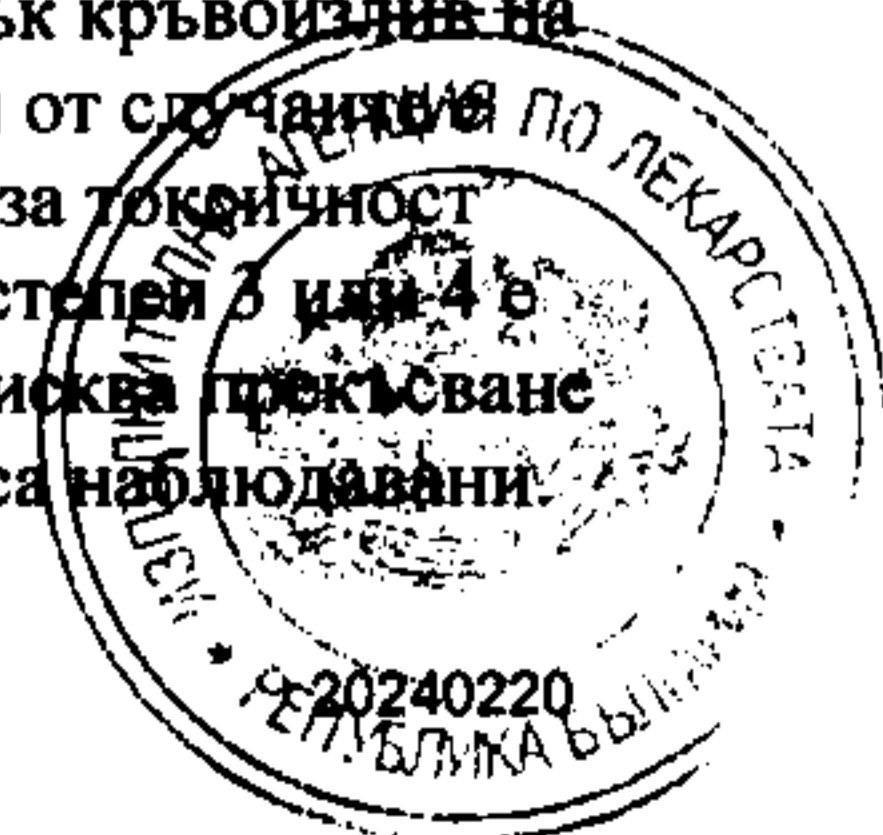
#### Важни нежелани реакции

##### Миелосупресия

Лечението с дазатиниб е свързано с анемия, неутропения и тромбоцитопения. Появата им е ранна и по-честа при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза или Ph<sup>+</sup> ОЛЛ, в сравнение с тези с хронична фаза на ХМЛ. Пълна кръвна картина (ПКК) трябва да се изследва всяка седмица през първите 2 месеца, а след това веднъж месечно или в зависимост от клиничната картина при възрастни пациенти с напреднала фаза на ХМЛ или Ph<sup>+</sup> ОЛЛ, провеждали монотерапия с дазатиниб. При възрастни и педиатрични пациенти с ХМЛ в хронична фаза, пълна кръвна картина трябва да се изследва на всеки 2 седмици през 12 седмици, след това на всеки 3 месеца или както е клинично показано. При педиатрични пациенти с Ph<sup>+</sup> ОЛЛ, лекувани с дазатиниб в комбинация с химиотерапия, ПКК трябва да се изследва преди началото на всеки блок химиотерапия и както е клинично показано. По време на консолидиращите блокове на химиотерапията, ПКК трябва да се изследва на всеки 2 дни до възстановяване (вж. точки 4.2 и 4.8) Миелосупресията по принцип е обратима и обикновено се овладява с помощта на временно преустановяване на приема на дазатиниб или чрез редуциране на дозата.

##### Кървене

При пациенти с хронична фаза на ХМЛ (n=548), при 5 пациенти (1%) приемали дазатиниб е наблюдаван кръвоизлив от степен 3 или 4. В клинични проучвания при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза, приемали препоръчителната доза на дазатиниб (n=304), тежък кръвоизлив на централната нервна система (ЦНС) е наблюдаван при 1% от пациентите. Един от случаите е фатален, като е свързан с тромбоцитопения от степен 4 по „Общите критерии за токсичност (Common Toxicity Criteria (CTC)). Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт от степен 3 или 4 е наблюдаван при 6% от пациентите с ХМЛ в напреднала фаза и обикновено изисква прекъсване на лечението и трансфузии. При 2% от пациентите с ХМЛ в напреднала фаза са наблюдавани



други кръвоизливи от степен 3 или 4. При тези пациенти повечето от нежеланите реакции, свързани с кръвене, обикновено се дължат на тромбоцитопения от степен 3 или 4 (вж. точка 4.8). Освен това, *in vitro* и *in vivo* изследванията на тромбоцитите показват, че лечението с дазатиниб обратимо засяга активацията на тромбоцитите.

Необходимо е повишено внимание, ако на пациентите се налага да приемат лекарствени продукти, инхибиращи тромбоцитната функция или антикоагуланти.

#### Задържане на течности

Дазатиниб се свързва със задържане на течности. В клинично проучване фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, при 13 пациенти (5%) от групата на лечение с дазатиниб и при 2 пациенти (1%) в групата на лечение с иматиниб се съобщава за задържане на течности от степен 3 или 4 след минимум 60 месеца проследяване (вж. точка 4.8). От всички пациенти с ХМЛ в хронична фаза, лекувани с дазатиниб, задържане на течности в тежка форма се наблюдава при 32 пациенти (6%), които приемат препоръчителната доза дазатиниб (n=548). В клинични проучвания при пациенти с ХМЛ или Ph+ ОЛЛ в напреднала фаза, приемащи препоръчителната доза дазатиниб (n=304), при 8% от пациентите се съобщава за задържане на течности от степен 3 или 4, включително плеврален и перикарден излив от степен 3 или 4, съобщаван съответно при 7% и 1% от пациентите. При тези пациенти, белодробен оток и белодробна хипертония от степен 3 или 4, са докладвани при 1% от пациентите за всеки поотделно.

Пациенти, развиващи симптоми, характерни за плеврален излив, като диспнея или суха кашлица, трябва да бъдат изследвани с помощта на рентгенография на гръдния кош. При плеврален излив от степен 3 или 4 може да се наложи торакоцентеза или кислородна терапия. Нежеланите реакции със задържане на течности обикновено се повлияват с помощта на поддържащи мерки, които включват диуретици и краткотраен курс на лечение със стероиди (вж. точки 4.2 и 4.8). При пациентите на 65 и повече години съществува по-голяма вероятност да получат плеврален излив, диспнея, кашлица, перикарден излив и застойна сърдечна недостатъчност в сравнение с по-младите пациенти и трябва да се наблюдават внимателно. Съобщавани са и случаи на хилоторакс при пациенти с плеврален излив (вж. точка 4.8).

#### Белодробна артериална хипертония (БАХ)

След лечение с дазатиниб е съобщавана БАХ (прекапилярна белодробна артериална хипертония, потвърдена с дясна сърдечна катетеризация) (вж. точка 4.8). В тези случаи, БАХ е докладвана след началото на терапията с дазатиниб, включително и след лечение, надвишаващо една година.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за признаци и симптоми, свързани с подлежащо кардиопулмонално заболяване, преди да започнат терапия с дазатиниб. На всеки пациент със симптоми на сърдечно заболяване трябва да се направи ехокардиография в началото на терапията и да се обмисли такава при пациенти с рискови фактори за сърдечно или белодробно заболяване. Пациентите, които получават диспнея и умора след започването на терапия, трябва да се изследват за обща етиология, включително плеврален излив, белодробен оток, анемия, инфилтрация на белите дробове. В съответствие с препоръките за лечение на нехематологични нежелани реакции (вж. точка 4.2) дозата на дазатиниб трябва да бъде понижена или терапията да се прекъсне по време на това изследване. Ако не се намери обяснение или ако няма подобрение при понижаване на дозата или при нейното прекъсване, трябва да се обмисли диагнозата БАХ. Диагностичният подход трябва да следва ръководствата за стандартно лечение. При потвърждаване на БАХ, приемът на дазатиниб трябва да бъде окончателно преустановен. Проследяването трябва да се осъществи в съответствие със стандарта за лечение. При пациенти с БАХ, лекувани с дазатиниб са наблюдавани подобрения в хемодинамичните и клиничните параметри, след спиране на терапията с дазатиниб.

#### Удължаване на QT интервала

*In vitro* данните показват, че дазатиниб има потенциал да удължава реполяризацията на сърдечната камера (QT интервал) (вж. точка 5.3). При 258 лекувани с дазатиниб пациенти





лекувани с иматиниб пациенти с минимум 60-месечно проследяване по време на изпитване фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, по 1 пациент (< 1%) от всяка група е имал удължаване на QT интервала, съобщавано като нежелана реакция. Медианата на промяната в QTcF спрямо изходното ниво е била 3,0 msec при лекуваните с дазатиниб пациенти в сравнение с 8,2 msec при пациентите, лекувани с иматиниб. Един пациент (< 1%) от всяка група е показал QTcF > 500 msec. При 865 пациенти с левкемия, лекувани с дазатиниб по време на клинични изпитвания фаза II, средните промени спрямо изходните стойности на QT интервала, определени с помощта на метода на Fridericia (QTcF) са били 4-6 msec; горната граница на 95% доверителен интервал за всички средни промени спрямо изходните стойности е била < 7 msec (вж. точка 4.8).  
От 2 182 пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб, приемали дазатиниб по време на клинични изпитвания, 15 (1%) са с удължаване на QTc, съобщено като нежелана реакция. При двадесет и един от тези пациенти (1%) QTcF е > 500 msec.

Дазатиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациентите, които имат или е възможно да получат удължаване на QTc интервала. Това включва пациенти с хипокалиемия или хипомагнезиемия, пациенти със синдрома на вроден удължен QT интервал, пациенти, приемащи антиаритмични лекарствени продукти или други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT интервала, както и на лечение с кумулативна висока доза антрациклин. Хипокалиемията или хипомагнезиемията трябва да бъдат коригирани преди приложението на дазатиниб.

#### Сърдечни нежелани реакции

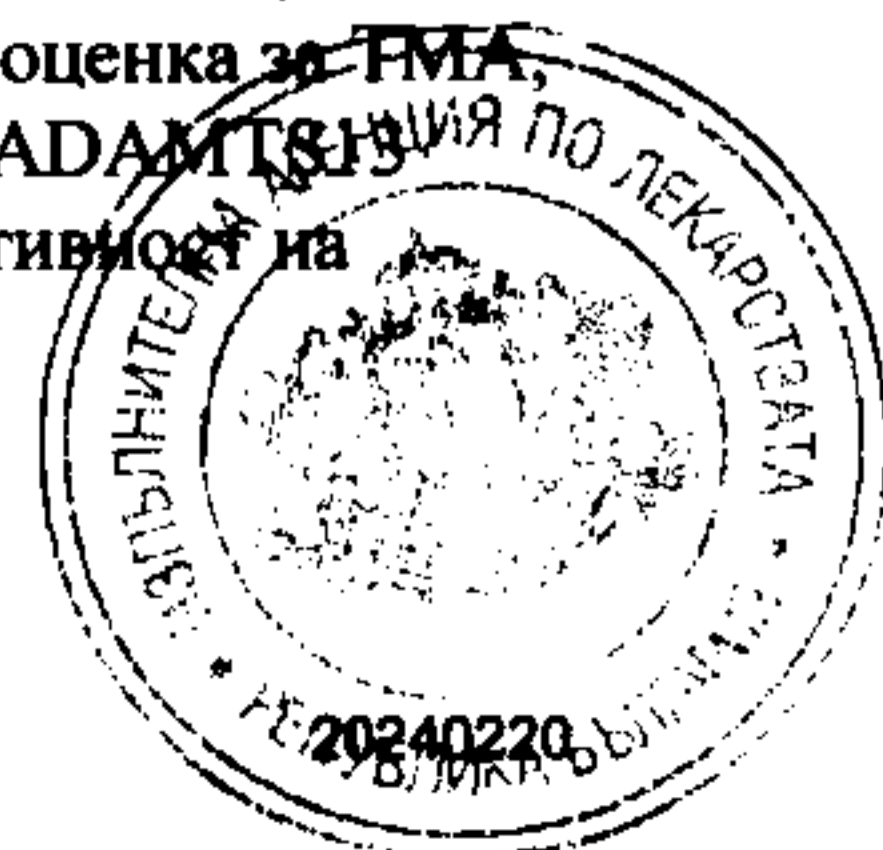
Дазатиниб е бил проучен в едно рандомизирано клинично изпитване при 519 пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, включващо пациенти с предишно сърдечно заболяване. При пациенти, приемащи дазатиниб има съобщения за сърдечни нежелани реакции – застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция, перикарден излив, аритмии, палпитации, удължаване на QT интервала и миокарден инфаркт (включително фатален). Нежеланите сърдечни реакции са били по-чести при пациенти с рискови фактори или с анамнеза за сърдечно заболяване. Пациентите с рискови фактори (например хипертония, хиперлипидемия, диабет) или с анамнеза за сърдечно заболяване (например предишна перкутанна коронарна интервенция, документирана исхемична болест на сърцето) трябва да бъдат наблюдавани внимателно за клинични признаци или симптоми, показателни за сърдечна дисфункция, например гръдна болка, задух и диафореза.

Ако тези клинични признаци или симптоми се развият, на лекарите се препоръчва да преустановят приложението на дазатиниб и да обмислят алтернативно лечение, специфично за ХМЛ. След отзвучаване на симптомите е необходимо да се направи функционална оценка преди да се възобнови лечението с дазатиниб. Лечението с дазатиниб може да бъде възобновено в първоначалната доза при леки/умерени нежелани реакции ( $\leq$  степен 2) и с редуцирана доза при тежки нежелани реакции ( $\geq$  степен 3) (вж точка 4.2). Пациентите, които продължават лечението, трябва периодично да бъдат наблюдавани.

Пациентите с неконтролирано или значимо сърдечно-съдово заболяване не са били включвани в клиничните изпитвания.

#### Тромботична микроангиопатия (ТМА)

BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори се свързват с тромботична микроангиопатия (ТМА), включително съобщения на отделни случаи при дазатиниб (вж. точка 4.8). Ако при пациент, получаващ дазатиниб, се появят лабораторни или клинични находки, свързани с ТМА, лечението с дазатиниб EL трябва да се прекрати и да се извърши задълбочена оценка за ТМА, включително определяне на активността на ADAMTS13 и наличието на анти-ADAMTS13 антитела. Ако анти-ADAMTS13 антителата са повишени, съчетано с ниска активност на ADAMTS13, лечението с дазатиниб не трябва да се възобновява.



### Реактивация на хепатит В

Наблюдавана е реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус, след прием на BCR-ABL тирозинкиназни инхибитори. В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход.

Преди да започнат лечение с дазатиниб, пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция. Преди да започнат лечение, пациентите с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и пациенти, които са положителни за HBV инфекция по време на лечение, трябва да бъдат консултирани със специалисти в лечението на чернодробни заболявания и в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с дазатиниб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след края на лечението (вж. точка 4.8).

### Ефекти върху растежа и развитието при педиатрични пациенти

В педиатрични проучвания на дазатиниб при педиатрични пациенти с Rh+ ХМЛ-ХФ и с резистентност/непоносимост към иматиниб и на нелекувани преди това педиатрични пациенти с Rh+ ХМЛ-ХФ след най-малко 2 години лечение са докладвани свързани с лечението нежелани събития, които засягат растежа на костите и развитието при 6 (4,6%) пациенти, едно от които е силно изразено (забавен растеж степен 3). Тези 6 случая включват случаи на забавена фузия на епифизите, остеопения, забавяне на растежа и гинекомастия (вж. точка 5.1). Тези резултати са трудни за интерпретиране в контекста на хронични заболявания като ХМЛ и изискват дългосрочно проследяване.

В педиатрични проучвания с дазатиниб в комбинация с химиотерапия при педиатрични пациенти с новодиагностицирана Rh+ ОЛЛ след максимум 2 години лечение, са докладвани свързани с лечението нежелани събития по отношение на растежа и развитието при 1 (0,6%) пациент. Този случай е на остеопения степен 1.

Забавяне на растежа е наблюдавано при педиатрични пациенти, лекувани със дазатиниб в клинични проучвания (вж. точка 4.8). След максимум 2 години лечение се наблюдава тенденция към намаляване на очаквания ръст в същата степен, като наблюдаваната при използването на химиотерапия самостоятелно, без да се повлиява очакваното тегло и ИТТ (индекс за телесно тегло) и без да има връзка с хормонални аномалии или други лабораторни параметри. Препоръчва се проследяване на растежа и развитието на костите при педиатрични пациенти.

### Помощни вещества

#### Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа 131,3 mg лактоза монохидрат при дневна доза от 100 mg и 183,8 mg лактоза монохидрат при дневна доза от 140 mg (две таблетки от 70 mg). Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

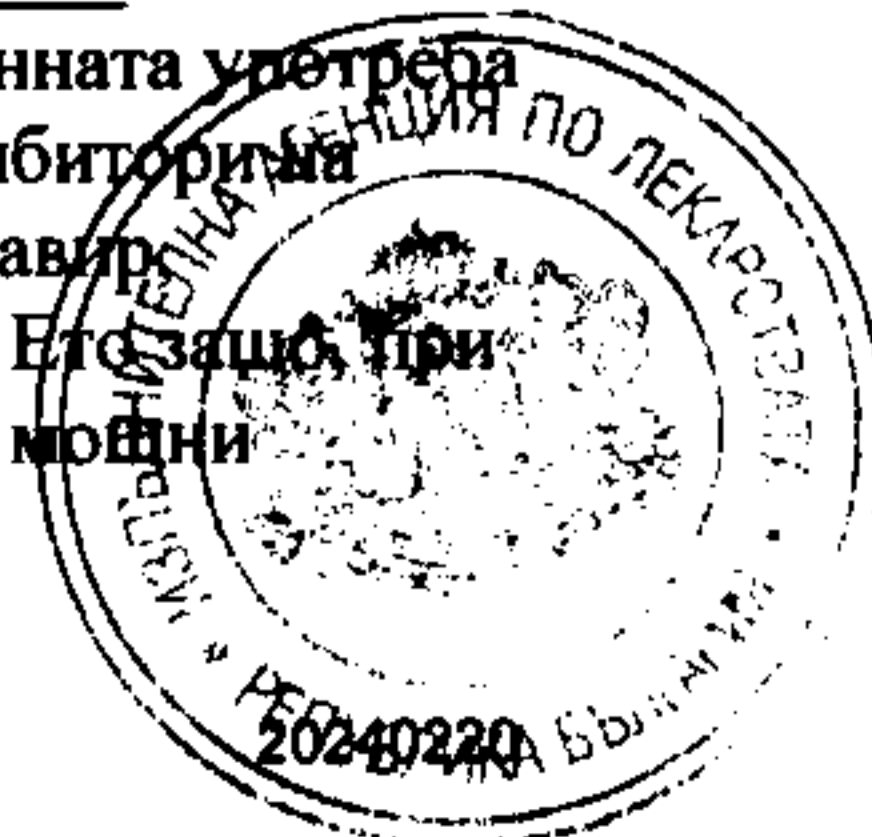
#### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, т.е може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Активни вещества, които може да повишат плазмените концентрации на дазатиниб

*In vitro* проучванията показват, че дазатиниб е субстрат на CYP3A4. Едновременната употреба на дазатиниб и лекарствени продукти или вещества, които са потенциални инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоназол, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, ритонавир, телитромицин, сок от грейпфрут) може да повишат експозицията на дазатиниб. Ето защо, при пациенти, които приемат дазатиниб, не се препоръчва системно приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.2).



При клинично значими концентрации, свързването на дазатиниб с плазмените протеини е приблизително 96% на базата на *in vitro* опити. Не са провеждани изпитвания, които да оценят взаимодействието на дазатиниб с други протеин-свързващи лекарствени продукти. Потенциалът за изместване и неговото клинично значение са неизвестни.

#### Активни вещества, които могат да понижат плазмените концентрации на дазатиниб

Когато дазатиниб е прилаган след 8 дневна употреба на 600 mg рифампицин вечер (мощен CYP3A4 индуктор) AUC на дазатиниб е била намалена с 82%. Други лекарствени продукти, които индуцират активността на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или билкови продукти, съдържащи *Hypericum perforatum*, известен също като жълт кантарион) може също да повишат метаболизма и да понижат плазмените концентрации на дазатиниб. Ето защо не се препоръчва едновременната употреба на мощни CYP3A4 индуктори с дазатиниб. При пациентите, при които е показана употребата на рифампицин или други CYP3A4 индуктори, трябва да се използват алтернативни лекарствени продукти с по-нисък индукционен потенциал по отношение на тези ензими. Съпътстващата употреба на дексаметазон (слаб индуктор на CYP3A4), с дазатиниб е възможна; при съпътстващата употреба на дексаметазон се очаква AUC на дазатиниб да се понижи приблизително с 25%, което вероятно няма клинично значение.

#### Антагонисти на хистамин-2 и инхибитори на протонната помпа

Дългосрочното потискане на стомашната киселинна секреция чрез H<sub>2</sub> антагонисти или инхибитори на протонната помпа (напр. фамотидин и омепразол) вероятно понижава експозицията на дазатиниб. В проучване с еднократно прилагане при здрави индивиди, приложението на фамотидин 10 часа преди единичната доза дазатиниб понижава експозицията на дазатиниб с 61%. В проучване при 14 здрави индивиди, приложението на единична доза от 100 mg дазатиниб 22 часа след 4-дневно приложение на доза 40 mg омепразол при стационарно състояние намалява AUC на дазатиниб с 43% и C<sub>max</sub> с 42%. При пациенти, провеждащи лечение с дазатиниб, трябва да се обмисли заместването на H<sub>2</sub> антагонистите или инхибиторите на протонната помпа с антиациди (вж. точка 4.4).

#### Антиациди

Неклиничните данни показват, че разтворимостта на дазатиниб е рН-зависима. При здрави индивиди, едновременната употреба на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид с дазатиниб понижава AUC на единичната доза дазатиниб с 55%, а C<sub>max</sub> с 58%. Въпреки това, когато антиацидите са приемани 2 часа преди единична доза дазатиниб, не са наблюдавани значими промени в концентрацията или експозицията на дазатиниб. Ето защо, антиацидите трябва да се приемат до 2 часа преди или 2 часа след приема на дазатиниб (вж. точка 4.4).

#### Активни вещества, чийто плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от дазатиниб

Едновременната употреба на дазатиниб и субстрат на CYP3A4 може да повиши експозицията на CYP3A4 субстрата. В клинично проучване при здрави индивиди, единичната доза от 100 mg дазатиниб повишава AUC и C<sub>max</sub> на симвастатин (известен субстрат на CYP3A4), съответно с 20 и 37%. Не може да се изключи възможността, ефектът да е по-продължителен след приемане на многократни дози дазатиниб. Ето защо, CYP3A4 субстрати за които е известно, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ергоалкалоиди [ерготамин, дихидроерготамин]), трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, приемащи дазатиниб (вж. точка 4.4).

*In vitro* данни показват потенциален риск за взаимодействие със субстрати на CYP2C8, като например глитазон.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.



#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Сексуално активните мъже и жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.

##### Бременност

На базата на опита при хора се предполага, че дазатиниб предизвиква вродени малформации, включително дефекти на невралната тръба, както и че има фармакологични ефекти, които предизвикват увреждане на плода, когато се прилага по време на бременност. Проучванията върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Дазатиниб Тева не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с дазатиниб. Ако Дазатиниб Тева се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

##### Кърмене

Съществува недостатъчна/ограничена информация относно екскрецията на дазатиниб в кърмата или в млякото на животните. Физико-химичните и наличните фармакодинамични/токсикологични данни за дазатиниб показват екскреция в кърмата, поради което рискът за кърмачето не може да бъде изключен.

По време на лечението с Дазатиниб Тева кърменето трябва да бъде преустановено.

##### Фертилитет

В проучвания върху животни, фертилитетът на мъжки и женски плъхове не се засяга от лечението с дазатиниб (вж. точка 5.3). Лекарите и другите здравни професионалисти трябва да консултират пациентите от мъжки пол на подходяща възраст за възможните ефекти от лечението с Дазатиниб Тева върху фертилитета и това консултиране може да включва консервиране на сперма.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

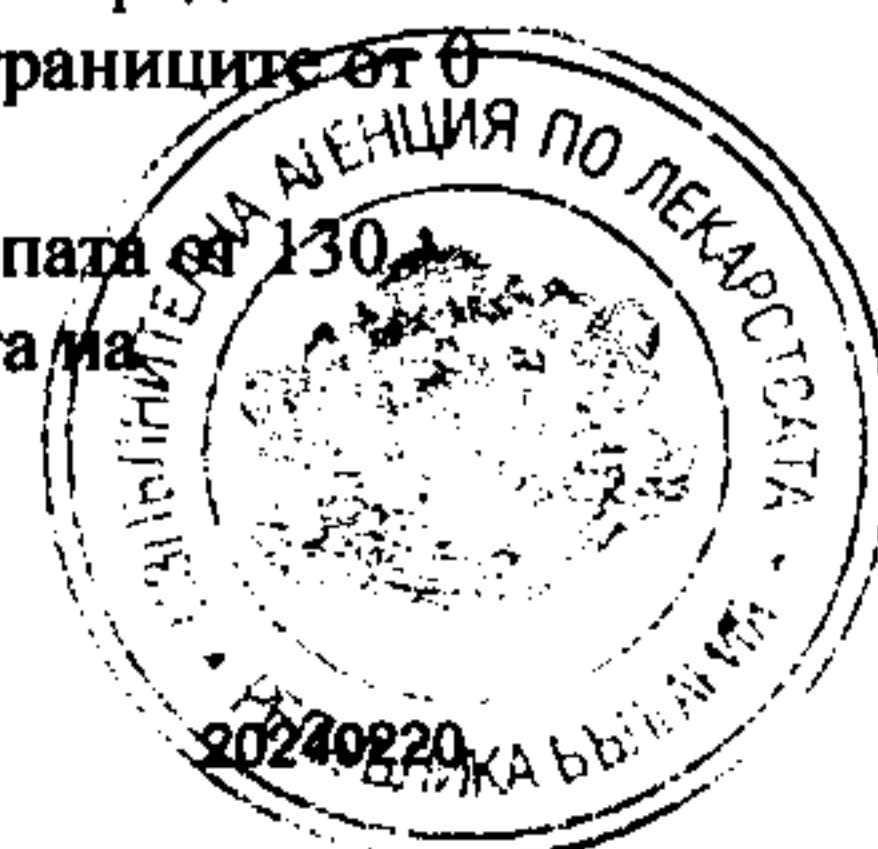
Дазатиниб има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че по време на лечението с дазатиниб, могат да получат нежелани реакции, като замаяност или замъглено зрение. Ето защо се препоръчва повишено внимание по време на шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила за безопасност

Данните, описани по-долу, се отнасят за експозицията на дазатиниб като монотерапия при всички изпитвани дози в клинични проучвания (N=2 900), които включват 324 възрастни пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, 2 388 възрастни пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб в хронична или напреднала фаза на ХМЛ или Ph+ ОЛЛ и 188 педиатрични пациенти.

Медианата на продължителност на терапията при 2 712 възрастни пациенти или с хронична фаза на ХМЛ, или напреднала фаза на ХМЛ или Ph+ОЛЛ е 19,2 месеца (в границите от 0 до 93,2 месеца). В рандомизирано проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза медианата на продължителност на лечението е приблизително 60 месеца. Медианата на продължителност на лечението при 1 618 възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза е 29 месеца (в границите от 0 до 92,9 месеца). При 1 094 пациенти с ХМЛ в напреднала фаза или Ph+ ОЛЛ, медианата на продължителност на лечението е 6,2 месеца (в границите от 0 до 93,2 месеца). Сред 188 пациенти в педиатричните проучвания медианата на продължителност на терапията е била 26,3 месеца (от 0 до 99,6 месеца). В подгрупата от 130 педиатрични пациенти с хронична фаза на ХМЛ, лекувани с дазатиниб, медианата на продължителност на терапията е 42,3 месеца (в границите от 0,1 до 99,6 месеца).



Мнозинството от лекуваните с дазатиниб пациенти са получили нежелани лекарствени реакции в даден момент. При общата популация от 2 712 възрастни индивиди, лекувани с дазатиниб, 520 (19%) са получили нежелани реакции, довели до прекратяване на лечението.

Общият профил на безопасност на дазатиниб при педиатричната Rh+ ХМЛ-ХФ популация е подобен на този при възрастни, независимо от вида на лекарствената форма, с изключение на докладвани перикарден излив, плеврален излив, белодробен оток или белодробна хипертония при педиатричната популация. От 130 лекувани с дазатиниб педиатрични пациенти с ХМЛ-ХФ, 2 (1,5%) са получили нежелани реакции, довели до прекратяване на лечението.

Списък на нежеланите реакции, представен в таблица

Следните нежелани реакции, с изключение на отклоненията в лабораторните показатели, са съобщавани при пациенти, лекувани с дазатиниб, като монотерапия в клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит (Таблица 5). Тези реакции са представени по системно-органи класове и по честота. Честотите са определени като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните постмаркетингови данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 5: Резюме на нежеланите реакции, представено в таблица**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
<i>Много чести</i>	инфекция (включително бактериална, вирусна, гъбична, неопределена)
<i>Чести</i>	пневмония (включително бактериална, вирусна и гъбична), инфекция/възпаление на горните дихателни пътища, херпес вирусна инфекция (включително цитомегаловирус-СМV), ентероколитна инфекция, сепсис (включително нечести случаи с фатален изход)
<i>С неизвестна честота</i>	реактивация на хепатит В
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
<i>Много чести</i>	миелосупресия (включително анемия, неутропения, тромбоцитопения)
<i>Чести</i>	фебрилна неутропения
<i>Нечести</i>	лимфаденопатия, лимфопения
<i>Редки</i>	чиста аплазия на еритроцитите
<b>Нарушения на имунната система</b>	
<i>Нечести</i>	свръхчувствителност (включително еритема нодозум)
<i>Редки</i>	анафилактичен шок
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	
<i>Нечести</i>	хипотиреозидизъм
<i>Редки</i>	хипертиреозидизъм, тиреоидит
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
<i>Чести</i>	нарушения на апетита <sup>a</sup> , хиперурикемия
<i>Нечести</i>	тумор лизис синдром, дехидратация, хипоалбуминемия, хиперхолестеролемия
<i>Редки</i>	захарен диабет
<b>Психични нарушения</b>	
<i>Чести</i>	депресия, безсъние
<i>Нечести</i>	безпокойство, състояние на обърканост, афективна лабилност, намалено апетит
<b>Нарушения на нервната система</b>	
<i>Много чести</i>	главоболие
<i>Чести</i>	невропатия (включително периферна невропатия), замаяност, дисгеузия, сомнолентност



<i>Нечести</i>	кръвоизлив в ЦНС* <sup>b</sup> , синкоп, тремор, амнезия, нарушено равновесие
<i>Редки</i>	мозъносъдов инцидент, преходна исхемична атака, конвулсии, оптичен неврит, парализа на VIIия нерв, деменция, атаксия
<b>Нарушения на очите</b>	
<i>Чести</i>	зрителни увреждания (включително зрителни нарушения, замъглено зрение и намалена зрителна острота), сухота в очите
<i>Нечести</i>	зрително увреждане, конюнктивит, фотофобия, увеличена лакримация
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
<i>Чести</i>	тинитус
<i>Нечести</i>	загуба на слуха, вертиго
<b>Сърдечни нарушения</b>	
<i>Чести</i>	застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция* <sup>c</sup> , перикарден излив*, аритмия (включително тахикардия), палпитации
<i>Нечести</i>	миокарден инфаркт (включително с фатален изход)*, удължен QT интервал на електрокардиограмата*, перикардит, камерна аритмия (включително камерна тахикардия), стенокардия, кардиомегалия, патологична T вълна на електрокардиограмата, повишен тропонин.
<i>Редки</i>	белодробно сърце, миокардит, остър коронарен синдром, сърдечен арест, удължен PR интервал на електрокардиограмата, исхемична болест на сърцето, плевроперикардит
<i>С неизвестна честота</i>	предсърдни фибрилации/предсърдно мъждене
<b>Съдови нарушения</b>	
<i>Много чести</i>	кръвоизлив* <sup>d</sup>
<i>Чести</i>	хипертония, зачервяване
<i>Нечести</i>	хипотония, тромбоза, тромбоза
<i>Редки</i>	дълбока венозна тромбоза, емболия, ливедо ретикуларис
<i>С неизвестна честота</i>	тромботична микроангиопатия
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
<i>Много чести</i>	плеврален излив*, диспнея
<i>Чести</i>	белодробен оток*, белодробна хипертензия*, белодробна инфилтрация, пневмонит, кашлица
<i>Нечести</i>	белодробна артериална хипертензия, бронхоспазъм, астма, хилоторакс*
<i>Редки</i>	белодробна емболия, остър респираторен дистрес синдром
<i>С неизвестна честота</i>	белодробна интерстициална болест
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
<i>Много чести</i>	диария, повръщане, гадене, абдоминална болка
<i>Чести</i>	стомашно-чревно кървене*, колит (включително неутропеничен колит), гастрит, възпаление на лигавицата (включително мукозит/стоматит), диспепсия, абдоминална дистензия, запек, увреждане на меките тъкани в устата
<i>Нечести</i>	панкреатит (включително остър панкреатит), язва в горните отдели на храносмилателния тракт, езофагит, асцит*, анална фисура, дисфагия, гастроезофагеална рефлуксна болест
<i>Редки</i>	гастроентеропатия със загуба на протеини, илеус, анална фистула
<i>С неизвестна честота</i>	фатален стомашно-чревен кръвоизлив*
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
<i>Нечести</i>	хепатит, холецистит, холестаза



<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
<i>Много чести</i>	кожен обрив <sup>e</sup>
<i>Чести</i>	алопеция, дерматит (включително екзема), пруритус, акне, суха кожа, уртикария, хиперхидроза
<i>Нечести</i>	неутрофилна дерматоза, фоточувствителност, нарушена пигментация, паникулит, кожни язви, булзни състояния, увреждане на ноктите, синдром на палмаро-плантарна еритроидизестезия, увреждане на косата
<i>Редки</i>	левкоцитокластичен васкулит, кожна фиброза
<i>С неизвестна честота</i>	синдром на Stevens-Johnson <sup>f</sup>
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
<i>Много чести</i>	мускулно-скелетна болка <sup>g</sup>
<i>Чести</i>	артралгия, миалгия, мускулна слабост, мускулно-скелетна скованост, мускулни спазми
<i>Нечести</i>	рабдомиолиза, остеонекроза, мускулно възпаление, тендинит, артрит
<i>Редки</i>	забавена фузия на епифизите <sup>h</sup> , забавен растеж <sup>h</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
<i>Нечести</i>	бъбречно увреждане (включително бъбречна недостатъчност), често уриниране, протеинурия
<i>С неизвестна честота</i>	нефротичен синдром
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>	
<i>Редки</i>	аборт
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
<i>Нечести</i>	гинекомастия, менструални нарушения
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
<i>Много чести</i>	периферен оток <sup>i</sup> , умора, пирексия, оток на лицето <sup>j</sup>
<i>Чести</i>	астения, болка, болка в гърдите, генерализиран оток <sup>*k</sup> , втрисане
<i>Нечести</i>	физическо неразположение, друг вид повърхностен оток <sup>l</sup>
<i>Редки</i>	нарушена походка
<b>Изследвания</b>	
<i>Чести</i>	намалено тегло, увеличено тегло
<i>Нечести</i>	увеличена креатин фосфокиназа в кръвта, повишена гама-глутамил трансфераза
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	
<i>Чести</i>	контузия

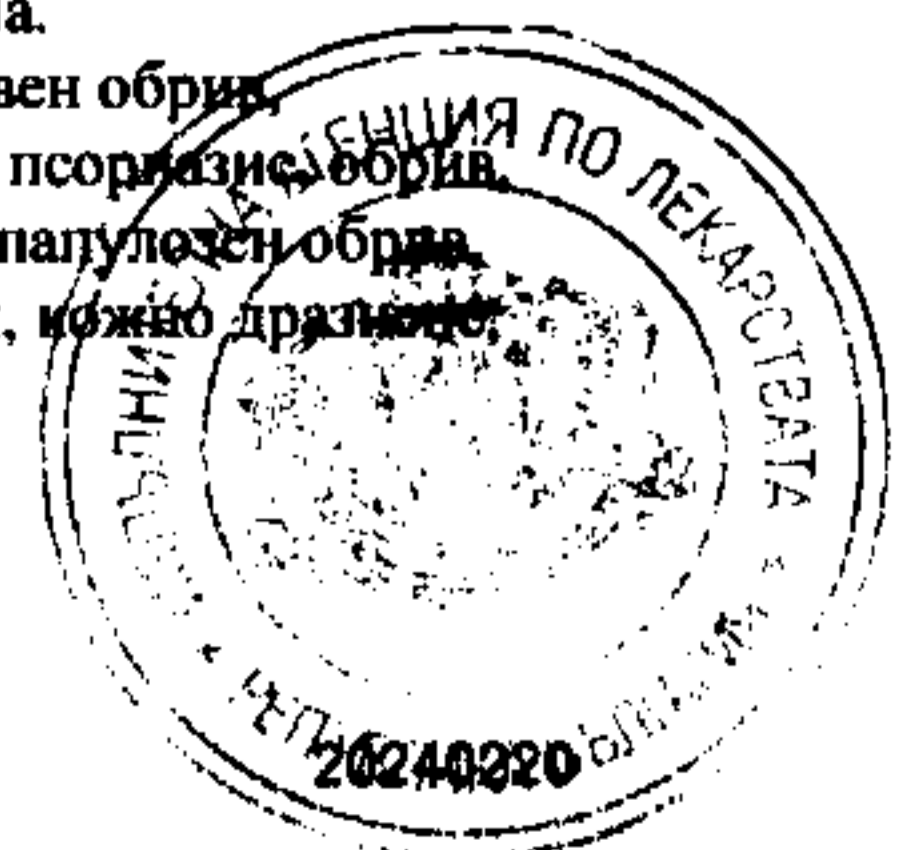
a Включително намален апетит, рано засищане, повишен апетит.

b Включително кръвоизлив в централната нервна система, церебрален хематом, церебрален кръвоизлив, екстрадурален хематом, интракраниален кръвоизлив, хеморагичен инсулт, субарахноидален кръвоизлив, субдурален хематом и субдурален кръвоизлив.

c Включва повишен мозъчен натриуретичен пептид, камерна дисфункция, левокамерна дисфункция, дяснокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, хронична сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, застойна кардиомиопатия, диастолна дисфункция, намалена фракция на изтласкване и камерна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, дяснокамерна недостатъчност и камерна хипокинезия.

d С изключение на стомашно-чревно и ЦНС кървене; тези нежелани реакции са съобщавани съответно към системно – органични класове Стомашно-чревни нарушения и Нарушения на нервната система.

e Включително лекарствени ерупции, еритема, еритема мултиформе, еритроза, ексфолиативен обрив, генерализирана еритема, генитален обрив, топлинен обрив, милии, милиарии, пустулозен псориазис, обрив, еритематозен обрив, фоликуларен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, везикулозен обрив, кожна есфолиация, кожно дразнене, токсична кожна ерупция, уртикария везикулоза и васкулитен обрив.



- f През постмаркетинговия период са съобщавани индивидуални случаи на синдром на Stevens-Johnson. Не е било възможно да се определи дали тези мукокутанни нежелани реакции са пряко свързани с дазатиниб или със съпътстващ лекарствен продукт.
- g Мускулноскелетна болка, съобщена по време на или след преустановяване на лечението.
- h Честотата е съобщавана като честа при педиатрични проучвания.
- i Гравитационен оток, локализиран оток, периферен оток.
- j Оток на конюнктивата, оток на окото, подуване на окото, оток на клепача, оток на лицето, оток на устните, оток на макулата, оток на устата, орбитален оток, периорбитален оток, подпухване на лицето.
- k Претоварване с течности, задържане на течности, стомашно-чревен оток, генерализиран оток, периферен оток, оток, оток вследствие на сърдечно заболяване, перинефрозен излив, постпроцедурен оток, висцерален оток.
- l Подуване на гениталиите, оток на мястото на инцизията, генитален оток, пенилен оток, скротален оток, подуване на кожата, тестикуларен оток, вулвовагинален оток.
- \* За допълнителни детайли виж точка "Описание на избрани нежелани реакции"

## Описание на избрани нежелани реакции

### Миелосупресия

Лечението с дазатиниб е свързано с анемия, неутропения и тромбоцитопения. Появата им е ранна и по-честа при пациенти с напреднала фаза на ХМЛ или Ph+ ОЛЛ, отколкото при хронична фаза на ХМЛ (вж. точка 4.4).

### Кървене

При пациенти, които приемат дазатиниб е съобщавано за кървене като нежелана реакция, свързана с лекарството – от поява на петехии и епистаксис до стомашно-чревен кръвоизлив степен 3 или 4 и ЦНС кървене (вж. точка 4.4).

### Задържане на течности

Различни нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и перикарден излив със или без повърхностен оток, могат да се опишат общо като "задържане на течности". В проучването при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза след минимум 60-месечно проследяване, нежеланите реакции на задържане на течности, свързани с прием на дазатиниб, включват плеврален излив (28%), повърхностен оток (14%), белодробна хипертония (5%), генерализиран оток (4%) и перикарден излив (4%). Застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция и белодробен оток са съобщени при < 2% от пациентите. Кумулативната честота на свързания с дазатиниб плеврален излив (всички степени) във времето е 10% на 12-ия месец, 14% на 24-ия, 19% на 36-ия, 24% на 48-ия и 28% на 60-ия месец. Общо 46 от пациентите, лекувани с дазатиниб са имали рецидивиращи плеврални изливи. Седемнадесет пациенти са имали 2 отделни нежелани реакции, 6 са имали 3 нежелани реакции, 18 са имали 4 до 8 нежелани реакции и 5 са имали > 8 епизода на плеврален излив.

Медианата на времето до първия свързан с дазатиниб плеврален излив степен 1 или 2 е 114 седмици (граница: от 4 до 299 седмици). По-малко от 10% от пациентите с плеврален излив са имали тежък, свързан с дазатиниб, плеврален излив (степен 3 или 4). Медианата на времето до първата поява на свързан с дазатиниб плеврален излив степен  $\geq 3$  е 175 седмици (граница: 114 до 274 седмици). Медианата на продължителност на свързания с дазатиниб плеврален излив (всички степени) е 283 дни (~40 седмици).

Плевралният излив обикновено е обратим и се овладява чрез прекъсване на лечението с дазатиниб, както и чрез използване на диуретици или друго подходящо поддържащо лечение (вж. точка 4.2 и 4.4). От пациентите с плеврален излив, свързан с лечението с дазатиниб (n=73), при 45 (62%) е имало прекъсване на приложението и при 30 (41%) е имало понижаване на дозата. В допълнение, 34 (47%) са получили диуретици, 23 (32%) са получили кортикостероиди и 20 (27%) са получили както кортикостероиди, така и диуретици. Девет (12%) пациенти са подложени на терапевтична торакоцентеза.

Шест процента от пациентите, лекувани с дазатиниб, са прекъснали терапията поради свързан с лекарството плеврален излив. Плевралният излив не нарушава способността на пациентите да получат отговор. Въпреки прекъсване на приложението или коригиране на дозата, 82% от пациентите с плеврален излив, лекувани с дазатиниб, 96% са постигнали cCCyR, 82% са постигнали MMR и 50% са постигнали MR4,5.

Вижте точка 4.4 за допълнителна информация относно пациенти с ХМЛ в хронична фаза и ХМЛ в напреднала фаза или Ph+ ОЛЛ.





Съобщавани са случаи на хилоторакс при пациенти с плеврален излив. Някои случаи на хилоторакс отзвучават след прекратяване, прекъсване или намаляване на дозата на дазатиниб, но повечето случаи изискват и допълнително лечение.

#### Белодробна артериална хипертония (БАХ)

БАХ (прекапиллярна белодробна артериална хипертония, потвърдена с дясна сърдечна катетеризация) е докладвана във връзка с експозиция на дазатиниб. В тези случаи, БАХ е докладвана след започване на терапия с дазатиниб, включително и след повече от една година лечение. Пациентите с БАХ, съобщени по време на лечение с дазатиниб в повечето от случаите са приемали съпътстващо лечение или са имали съпътстващи заболявания в допълнение към основното злокачествено заболяване. Подобряване на хемодинамичните и клиничните параметри е наблюдавано при пациенти с БАХ, след прекратяване на терапията с дазатиниб.

#### Удължаване на QT интервала

В изпитване фаза III при пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, един пациент (< 1%) от лекуваните с дазатиниб пациенти е имал QTcF > 500 msec след минимум 12-месечно проследяване (вж точка 4.4). Няма съобщения за други пациенти с QTcF > 500 msec след минимум 60-месечно проследяване.

В 5 клинични изпитвания фаза II при пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб, на 865 пациенти, получаващи дазатиниб 70 mg два пъти дневно, са били направени многократно ЕКГ на изходно ниво и по време на лечението в предварително определени времеви точки и са били разчетени централно. QT интервалът е бил коригиран спрямо сърдечната честота по метода на Fridericia. Във всички времеви точки след приемане на дозата в ден 8, средните промени от изходното ниво в QTcF интервала са били 4 – 6 msec, с горна граница на 95% доверителен интервал < 7 msec. От 2 182 пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб, които са получавали дазатиниб при клинични изпитвания, 15 (1%) са имали удължаване на QTc интервала, съобщено като нежелана реакция. Двадесет и един пациенти (1%) са имали QTcF > 500 msec (вж точка 4.4).

#### Сърдечни нежелани реакции

Пациенти с рискови фактори или с анамнеза за сърдечно заболяване трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми, показателни за сърдечна дисфункция, и трябва да бъдат изследвани и лекувани по подходящ начин (вж. точка 4.4).

#### Реактивация на хепатит В

Съобщена е реактивация на хепатит В, свързана с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или до фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход (вж. точка 4.4).

В проучване фаза III за оптимизиране на дозата при пациенти в хронична фаза на ХМЛ с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб (медиана на продължителност на лечението 30 месеца), за плеврален излив и застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция е съобщавано по-рядко при пациенти, лекувани със дазатиниб 100 mg веднъж дневно отколкото при пациенти, лекувани с дазатиниб 70 mg два пъти дневно. За миелосупресия също се съобщава по-рядко при групата пациенти, лекувани със 100 mg веднъж дневно (вж. Отклонения в лабораторните показатели по-долу). Медианата на продължителност на терапията при групата, лекувана със 100 mg веднъж дневно е 37 месеца (границите: 1 до 91 месеца). Кумулативните честоти на избрани нежелани реакции, съобщени при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно, са показани в Таблица 6а.

**Таблица 6а: Избрани нежелани реакции, съобщавани при проучване фаза III за оптимизиране на дозата: (хронична фаза на ХМЛ с непоносимост или резистентност към иматиниб)\***

	Минимум 2 години проследяване	Минимум 5 години проследяване	Минимум 7 години проследяване
--	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------



	Всички степени	Степен 3/4	Всички степени	Степен 3/4	Всички степени	Степен 3/4
<b>Предпочитан термин</b>	Процент на (%) пациентите					
<b>Днярия</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Задържане на течност</b>	34	4	42	6	48	7
Повърхностен оток	18	0	21	0	22	0
Плеврален излив	18	2	24	4	28	5
Генерализиран оток	3	0	4	0	4	0
Перикарден излив	2	1	2	1	3	1
Белодробна хипертония	0	0	0	0	2	1
<b>Кървене</b>	11	1	11	1	12	1
Стомашно-чревно кървене	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Резултати от проучване фаза III за оптимизиране на дозата, съобщавани при препоръчителната начална доза от 100 mg веднъж дневно при популация (n=165).

В проучване фаза III за оптимизиране на дозата при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза и Ph+ ОЛЛ медианата на продължителност на лечението е 14 месеца за напреднала фаза на ХМЛ, 3 месеца за миелоидна бластна фаза на ХМЛ, 4 месеца за лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и 3 месеца за Ph+ ОЛЛ. Избрани нежелани реакции, съобщени при препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно, са показани в Таблица 6б. Проучена е също и схема 70 mg два пъти дневно. Схемата 140 mg веднъж дневно е показала сравним профил на ефикасност със схемата 70 mg два пъти дневно, но по-благоприятен профил на безопасност.

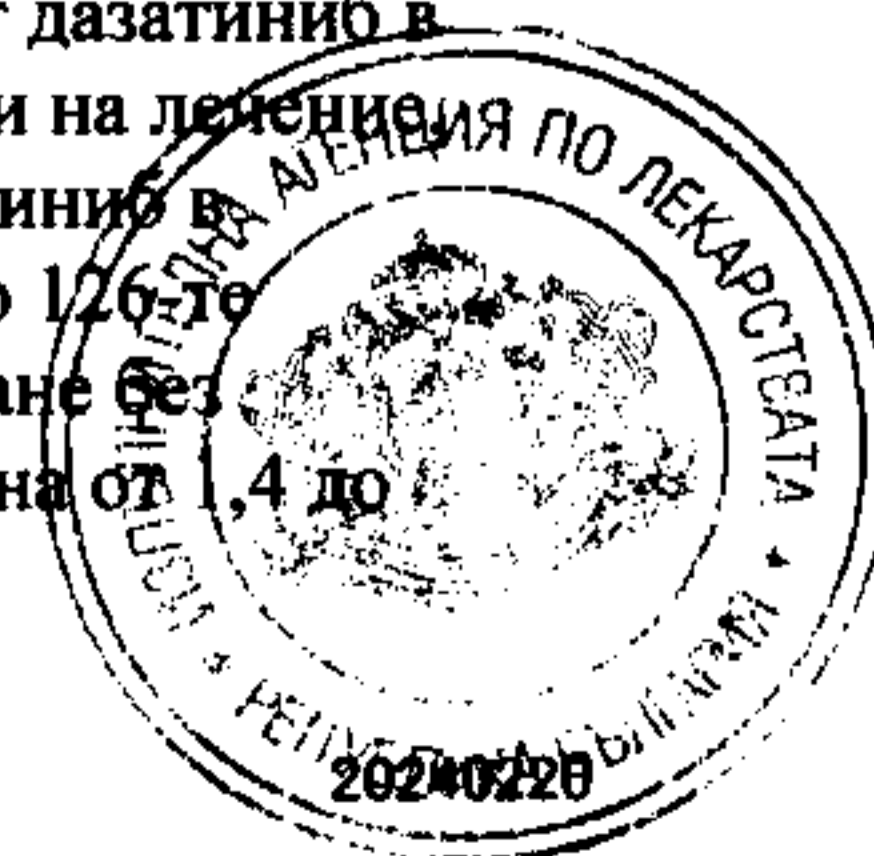
**Таблица 6б: Избрани нежелани реакции, съобщавани по време на проучване фаза III за оптимизиране на дозата: ХМЛ в напреднала фаза и Ph+ ОЛЛ<sup>a</sup>**

Предпочитан термин	140 mg веднъж дневно n = 304	
	Всички степени	Степен 3/4
	Процент (%) от пациентите	
<b>Днярия</b>	28	3
<b>Задържане на течност</b>	33	7
Повърхностен оток	15	<1
Плеврален излив	20	6
Генерализиран оток	2	0
Застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция <sup>b</sup>	1	0
Перикарден излив	2	1
Белодробен оток	1	1
<b>Кървене</b>	23	8
Стомашно-чревно кървене	8	6

<sup>a</sup> Резултати от проучване фаза III за оптимизиране на дозата, съобщени след употреба на препоръчителна начална доза от 140 mg веднъж дневно при популация (n= 304) по време на финално 2 -годишно проследяване в рамките на проучването.

<sup>b</sup> Включва камерна дисфункция, сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, застойна кардиомиопатия, диастолна дисфункция, намалена фракция на изтласкване и камерна недостатъчност.

Освен това има две проучвания с общо 161 педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ, при които дазатиниб е приложен в комбинация с химиотерапия. В основното проучване, 106 педиатрични пациенти приемат дазатиниб в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане без прекъсване. В подкрепящо проучване с 55 педиатрични пациенти, 35 приемат дазатиниб в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане с прекъсване (две седмици на лечение последвани от една до две седмици без лечение) и 20 пациенти приемат дазатиниб в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане без прекъсване. При общо 126 педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ, лекувани с дазатиниб по схема на прилагане без прекъсване, средната продължителност на терапията е 23,6 месеца (в диапазона от 1,4 до 33 месеца).



От 126-те педиатрични пациенти с Rh+ ОЛЛ, които са били на схема на прилагане без прекъсване 2 (1,6 %) са получили нежелани реакции, довели до прекратяване на терапията. Нежеланите реакции, докладвани в тези две педиатрични проучвания с честота 10% при пациенти на схема на прилагане без прекъсване, са представени в Таблица 7. Трябва да се отбележи, че плеврален излив е докладван при 7 (5,6 %) пациенти от тази група и поради това не е включен в таблицата.

**Таблица 7: Нежелани реакции, докладвани при  $\geq 10\%$  от педиатричните пациенти с Rh+ ОЛЛ, лекувани с дазатиниб по схема на прилагане без прекъсване в комбинация с химиотерапия (N=126)<sup>a</sup>**

Нежелани реакции	Процент (%) пациенти	
	Всички степени	Степен 3/4
Фебрилна неутропения	27,0	26,2
Гадене	20,6	5,6
Повръщане	20,6	4,8
Абдоминална болка	14,3	3,2
Диария	12,7	4,8
Пирексия	12,7	5,6
Главоболие	11,1	4,8
Намален апетит	10,3	4,8
Слабост	10,3	0

<sup>a</sup> В основното проучване от общо 106 пациенти, 24 пациенти са получили поне веднъж прах за перорална суспензия, 8 от които са получавали само прах за перорална суспензия.

#### Отклонения в лабораторните показатели

##### Хематология

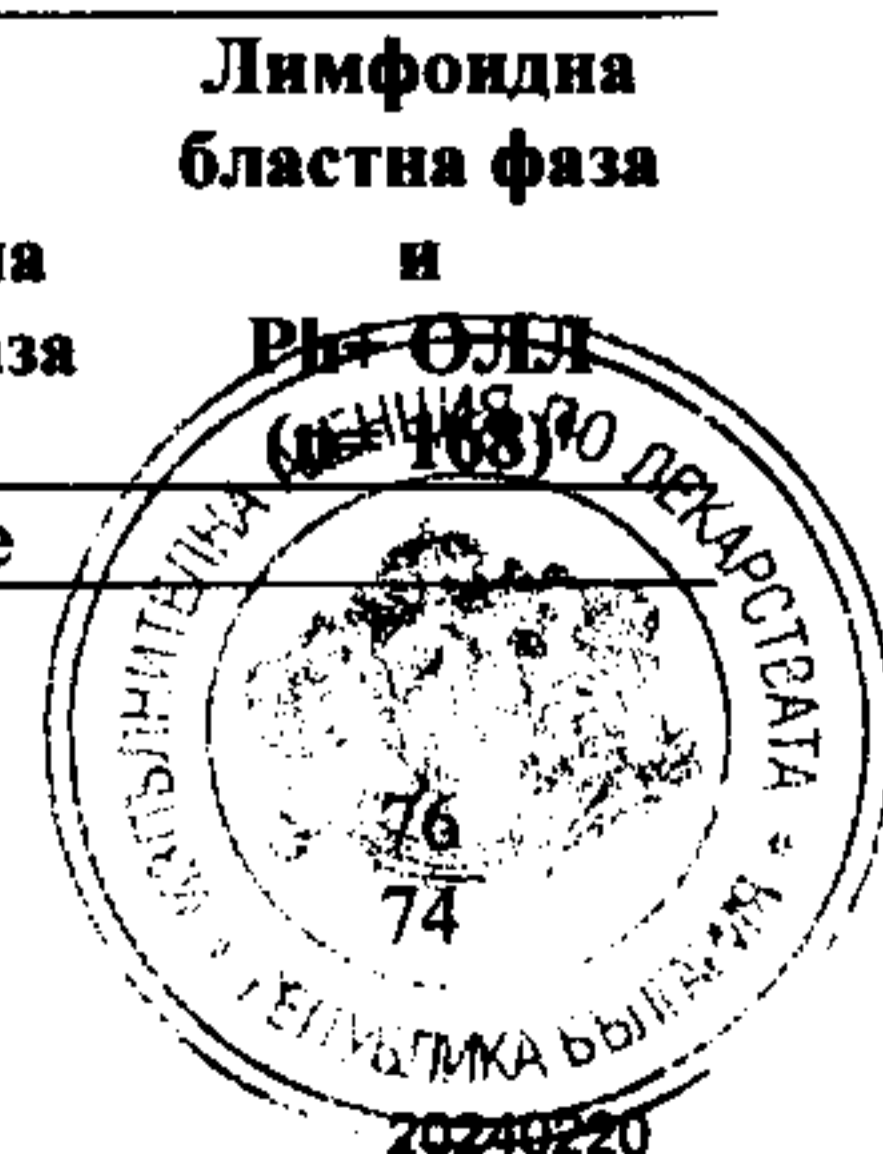
В изпитване фаза III при новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ след минимум 12-месечно проследяване са съобщени следните отклонения степен 3 и 4 в лабораторните показатели при пациенти, приемащи дазатиниб: неутропения (21%), тромбоцитопения (19%) и анемия (10%). След минимум 60-месечно проследяване кумулативните честоти на неутропения, тромбоцитопения и анемия са били съответно 29%, 22% и 13%.

При лекувани с дазатиниб пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ с миелосупресия степен 3 или 4, възстановяването обикновено настъпва след краткотрайно преустановяване на лечението и/или понижаване на дозата, като окончателно преустановяване на лечението настъпва при 1,6% от пациентите след минимум 12-месечно проследяване. След минимум 60-месечно проследяване кумулативната честота на окончателно преустановяване поради миелосупресия степен 3 или 4 е било 2,3%.

При пациенти с ХМЛ с резистентност или непоносимост към лечение с иматиниб, цитопениите (тромбоцитопения, неутропения и анемия) са постоянна находка. Въпреки това появата на цитопениите има ясна зависимост от етапа на заболяването. Честотата на отклонения в хематологичните показатели степен 3 и 4 е представена в Таблица 8.

**Таблица 8: СТС степени 3/4 лабораторни отклонения в хематологичните показатели от клинични проучвания при пациенти с резистентности или непоносимост към предишно лечение с иматиниб<sup>a</sup>**

Хематологични показатели	Хронична фаза (n= 165) <sup>b</sup>	Напреднала фаза (n= 157) <sup>c</sup>	Миелондна бластна фаза (n= 74) <sup>c</sup>	Лимфондна бластна фаза и Rh+ ОЛЛ (n= 168)
	Процент (%) от пациентите			
Неутропения	36	58	77	76
Тромбоцитопения	23	63	78	74



а Резултати от проучване фаза III за оптимизиране на дозата, отчетени след 2-годишно проследяване в рамките на проучването.

б Резултати от проучване CA180-034 при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно.

с Резултати от проучване CA180-035 при препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно.

СТС степени: неутропения (степен 3  $\geq 0,5$ - $< 1,0 \times 10^9/l$ , степен 4  $< 0,5 \times 10^9/l$ ); тромбоцитопения (степен 3  $\geq 25$ - $< 50 \times 10^9/l$ , степен 4  $< 25 \times 10^9/l$ ); анемия (хемоглобин степен 3  $\geq 65$ - $< 80$  g/l, степен 4  $< 65$  g/l).

Кумулативната цитопения от степен 3 или 4 при пациенти, лекувани със 100 mg веднъж дневно, е подобна на 2-та и 5-та година, включително: неутропения (35% срещу 36%), тромбоцитопения (23% срещу 24%) и анемия (13% срещу 13%).

При пациентите, получили миелосупресия степен 3 или 4, възстановяването обикновено настъпва след краткотрайно преустановяване на лечението и/или понижаване на дозата, като окончателно преустановяване на лечението се съобщава при 5% от пациентите. Повечето пациенти продължават лечението без допълнителни данни за миелосупресия.

### Биохимия

В изпитване при новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, степен 3 или 4 хипофосфатемия е докладвана при 4 % от пациентите, приемащи дазатиниб и степен 3 или 4 повишаване на трансaminaзите, креатинин и билирубин са съобщени при  $\leq 1\%$  от пациентите след минимум 12-месечно проследяване. След минимум 60-месечно проследяване кумулативната честота на хипофосфатемия от степен 3 или 4 е била 7%, на повишение на креатинина и билирубина степен 3 или 4 - 1%, а на повишение на трансaminaзите степен 3 или 4 остава 1%. Няма случаи на преустановяване на лечението с дазатиниб поради тези биохимични лабораторни показатели.

### 2-годишно проследяване

Повишаване на трансaminaзите или билирубина от степен 3 или 4 е съобщавано при 1% от пациентите в хронична фаза на ХМЛ (с резистентност или непоносимост към иматиниб), но честотата се повишава от 1 до 7% при пациентите с напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ.

Повишаването обикновено се овладява чрез понижаване на дозата или прекъсване на лечението. В проучване фаза III за оптимизиране на дозата, при хронична фаза на ХМЛ, повишаване на трансaminaзите или билирубина от степен 3 или 4 се съобщава при  $\leq 1\%$  от пациентите с подобна ниска честота в четирите групи, провеждащи лечение. В проучване фаза III за оптимизиране на дозата при напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ за повишаване на трансaminaзите или билирубина от степен 3 или 4 се съобщава при 1 до 5% от пациентите в терапевтичните групи.

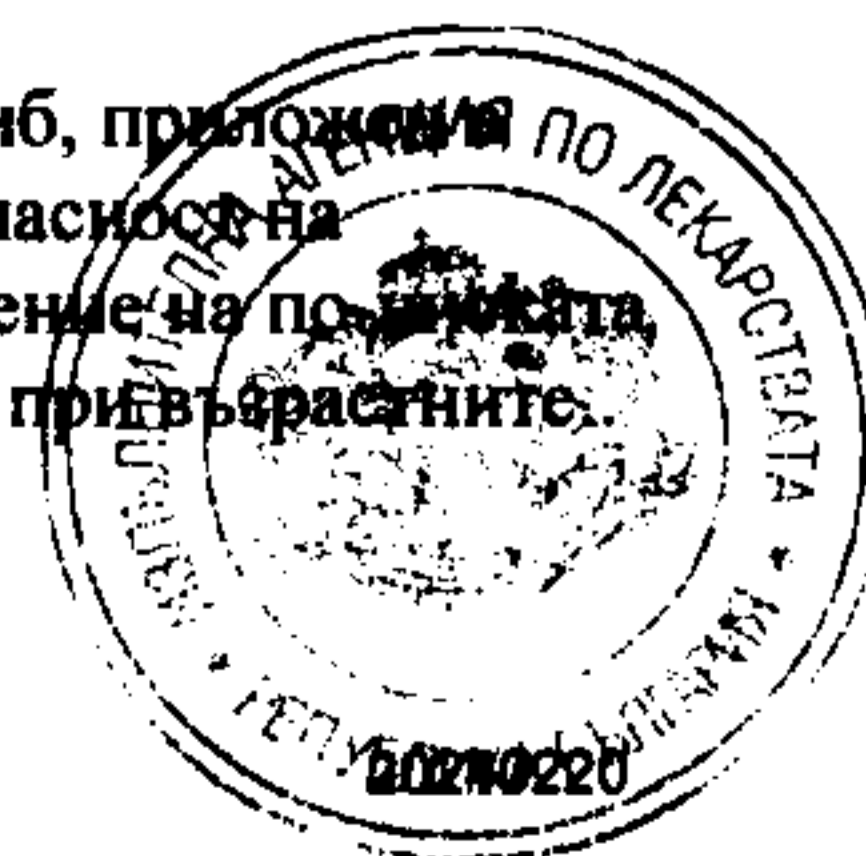
Приблизително 5% от лекуваните с дазатиниб пациенти, които са имали нормални изходни нива, са получили преходна хипокалциемия степен 3 или 4 в даден момент от проучването. Като цяло, няма връзка между понижението на калция и клиничните симптоми. Пациентите, развиващи хипокалциемия степен 3 или 4, често се възстановяват с помощта на перорален прием на калций.

Хипокалциемия, хипокалиемия и хипофосфатемия от степен 3 или 4 са били съобщени при пациенти при всички фази на ХМЛ, но са били съобщени с повишена честота при пациенти с миелоидна или лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ. Повишаване на нивата на креатинина от степен 3 или 4 са съобщени при  $< 1\%$  от пациентите с хронична фаза на ХМЛ и са съобщени с повишена честота при 1 до 4% от пациентите с напреднала фаза на ХМЛ.

### Педиатрична популация

Профилът на безопасност на дазатиниб, прилаган като монотерапия при педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ-ХФ е сравним с профила на безопасност при възрастни.

При педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ профилът на безопасност на дазатиниб, приложен в комбинация с химиотерапия е в съответствие с установения профил на безопасност на дазатиниб при възрастни, а очакваните ефекти от химиотерапията, с изключение на по-честата честота на плеврален излив при педиатричните пациенти са сравними с тези при възрастните.



В педиатричните проучвания при ХМЛ честотата на лабораторните отклонения е в съответствие с известния профил за лабораторните показатели при възрастни.

При педиатричните ОЛЛ проучвания, честотата на отклоненията в лабораторните показатели съответства на установения профил на лабораторните показатели при възрастни (както при пациент с остра левкемия, който получава основна химиотерапевтична схема).

#### Специални популации

Въпреки че профилът на безопасност на дазатиниб при пациенти в старческа възраст е сходен с този при по-младата популация, при пациентите на 65 и повече години съществува по-голяма вероятност за поява на често съобщаваните нежелани реакции като умора, плеврален излив, диспнея, кашлица, кървене от долните отдели на стомашно-чревния тракт и нарушаване на апетита, а е по-вероятно да получат по-рядко съобщавани нежелани реакции като абдоминална дистензия, замаяност, перикарден излив, застойна сърдечна недостатъчност и намаляване на теглото и трябва да бъдат наблюдавани внимателно (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

### **4.9 Предозиране**

Опитът с предозиране на дазатиниб в клинични проучвания е ограничен до единични случаи. Най-високото предозиране с 280 mg на ден за една седмица е докладвано при двама пациенти, като и при двамата се наблюдава значително понижаване на броя на тромбоцитите. Тъй като дазатиниб е свързан с поява на миелосупресия от степен 3 или 4 (вж. точка 4.4), пациентите които са приели доза, по-висока от препоръчителната, трябва да се наблюдават с повишено внимание за миелосупресия и да им се назначи подходящо поддържащо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

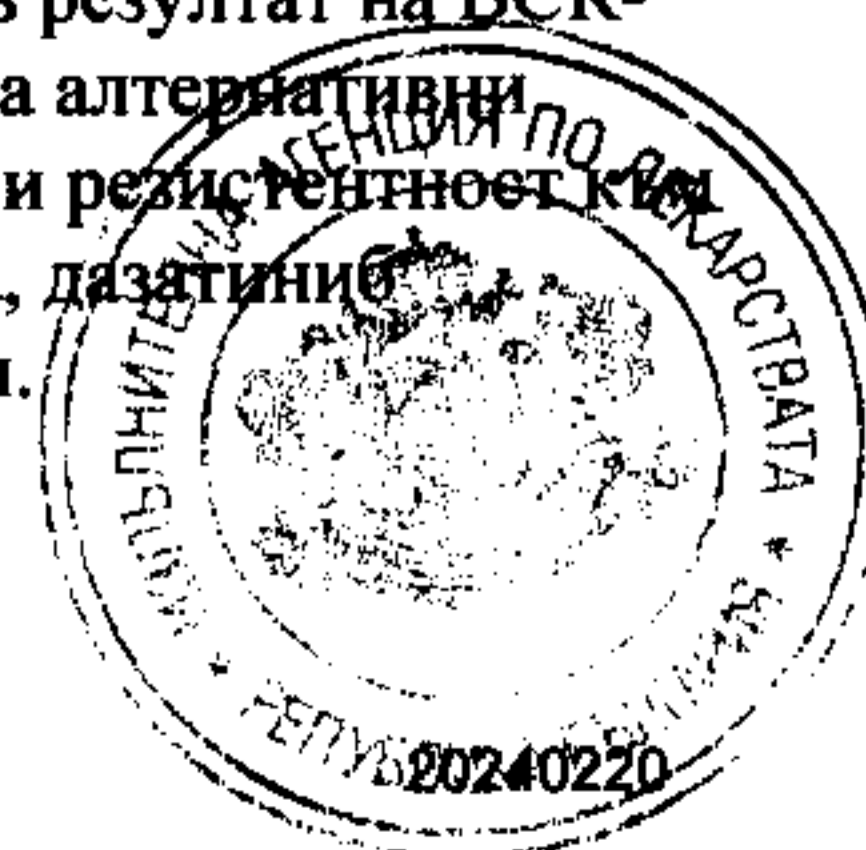
Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, АТС код: L01EA02

#### Фармакодинамика

Дазатиниб инхибира активността на BCR-ABL киназата и принадлежащите към семейството на SRC кинази, заедно с множество други селектирани онкогенни кинази, включително c-KIT, ефрин (EPH) рецепторните кинази и PDGFβ рецептора. Дазатиниб е мощен, субнаномоларен инхибитор на BCR-ABL киназата с активност при концентрация 0,6-0,8 nM. Той се свързва, както с неактивната, така и с активната форма на BCR-ABL ензима.

#### Механизъм на действие

*In vitro*, дазатиниб е активен при левкемични клетъчни линии, представляващи варианти на иматиниб-чувствителни или резистентни заболявания. Тези неклинични проучвания показват, че дазатиниб може да преодолее резистентността към иматиниб, получена в резултат на BCR-ABL свръхекспресия, BCR-ABL киназа доминантни мутации, активиране на алтернативни сигнални пътища, включително семейството на SRC киназите (LYN, HCK) и резистентност към много лекарства с помощта на генна свръхекспресия. В допълнение на това, дазатиниб инхибира семейството на SRC киназите при субнаномоларни концентрации.



*In vivo*, по време на отделни експериментални проучвания с помощта на миши модели на ХМЛ, дазатиниб предотвратява прогресията на хроничната ХМЛ до бластна фаза и удължава преживяемостта на мишки, носещи клетъчни линии, получени от пациенти с ХМЛ, развивали се на различни места, включително в централната нервна система.

#### Клинична ефикасност и безопасност

По време на изпитване фаза I, хематологичен и цитогенетичен отговор са наблюдавани при всички фази на ХМЛ и при Ph+ ОЛЛ при първите 84 пациенти, лекувани и проследявани за период от 27 месеца. Отговорите са били устойчиви във всички фази на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ.

За определяне на безопасността и ефикасността на дазатиниб при пациенти с ХМЛ в хронична, напреднала или миелоидна бластна фаза, с резистентност или с непоносимост към иматиниб, са проведени четири неконтролирани, открити клинични изпитвания, фаза II с едно рамо. Едно рандомизирано, несравнително изпитване е било проведено при пациенти в хронична фаза, при които не са се повлияли при първоначалното лечение с 400 или 600 mg иматиниб. Началната доза е била 70 mg дазатиниб два пъти дневно. Промяна на дозата е била разрешена с цел подобряване на активността или овладяване на токсичността (вж. точка 4.2).

Проведени са две рандомизирани, открити, фаза III изпитвания за оценка на ефикасността на дазатиниб, прилаган веднъж дневно, в сравнение с дазатиниб, прилаган два пъти дневно. Освен това е проведено едно открито, рандомизирано, сравнително фаза III изпитване при възрастни пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ.

Ефикасността на дазатиниб се базира на степента на хематологичния и цитогенетичния отговор.

Продължителността на отговора и изчислената степен на преживяемост предоставят допълнителни доказателства за клиничната полза от дазатиниб.

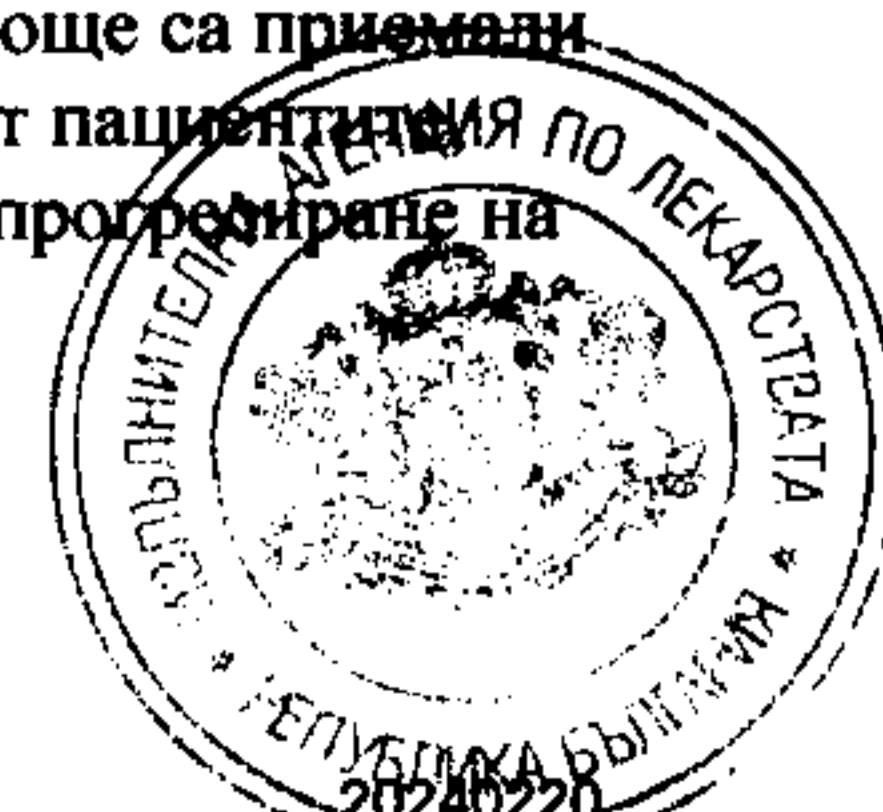
Общо 2 712 пациенти са оценени в клинични изпитвания; от тях 23% са  $\geq$  65 годишна възраст, а 5% са  $\geq$  75 години.

#### Хронична фаза на ХМЛ - новодиагностицирана

Проведено е международно открито, многоцентрово, рандомизирано, сравнително фаза III изпитване при възрастни пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ. Пациентите са били рандомизирани да приемат или 100 mg или 400 mg иматиниб веднъж дневно.

Първичната крайна точка е била степента на потвърдения пълен цитогенетичен отговор (complete cytogenetic response, cCCyR) в рамките на 12 месеца. Вторичните крайни точки включват времето на cCCyR (мярка за продължителност на отговора), времето до cCCyR, степента на голям молекулярен отговор (Major Molecular Response, MMR), времето до MMR, преживяемостта без прогресия (Progression-Free Survival, PFS) и общата преживяемост (Overall Survival, OS). Други релевантни резултати за ефикасност са CCyR и пълен молекулярен отговор (complete molecular response (CMR)). Проучването продължава.

Общо 519 пациенти са рандомизирани в групи на лечение: 259 на лечение с дазатиниб и 260 с иматиниб. Изходните данни са балансирани между двете групи на лечение по отношение на възрастта (медианата на възрастта е 46 години за групата на дазатиниб и 49 години за групата на иматиниб със съответно 10% и 11% пациенти на възраст 65 и повече години), пол (жени съответно 44% и 37%) и раса (съответно бяла 51% и 55%; монголоидна 42% и 37%). На изходно ниво разпределението на Hasford Scores е сходно в групата за лечение с дазатиниб и групата на иматиниб (нисък риск: 33% и 34%; среден риск 48% и 47%; висок риск: съответно 19% и 19%). При проследяване минимум 12 месеца, 85% от пациентите рандомизирани в групата за лечение с дазатиниб и 81% от пациентите рандомизирани на лечение с иматиниб, все още са приемали лечение от първа линия. При 3% от пациентите, лекувани с дазатиниб и 5% от пациентите, лекувани с иматиниб лечението е прекратено в рамките на 12 месеца поради прогресиране на заболяването.



При проследяване най-малко 60 месеца, 60% от пациентите, рандомизирани в групата на лечение с дазатиниб и 63% от пациентите, рандомизирани на лечение с иматиниб все още са приемали лечението от първа линия. При 11% от пациентите, лекувани с дазатиниб и 14% от пациентите, лекувани с иматиниб лечението е прекратено в рамките на 60 месеца поради прогресия на заболяването.

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 9. Статистически значимо по-голяма част от пациентите в групата на дазатиниб са постигнали cCCyR в сравнение с пациентите в групата на иматиниб през първите 12 месеца от лечението. Ефикасността на дазатиниб е демонстрирана последователно в различни подгрупи, включително възраст, пол и изходна оценка по Hasford.

**Таблица 9: Резултати за ефикасност от проучване фаза III на новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза**

	дазатиниб n= 259	иматиниб n= 260	p-стойност
Степен на отговор (95% CI)			
<b>Цитогенетичен отговор за 12 месеца</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p< 0,007*
CCyR <sup>b</sup>	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	–
<b>за 24 месеца</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3%	74,2%	–
CCyR <sup>b</sup>	87,3%	82,3%	–
<b>за 36 месеца</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	77,3%	–
CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,5%	–
<b>за 48 месеца</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	78,5%	–
CCyR <sup>b</sup>	87,6%	83,8%	–
<b>за 60 месеца</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83,0%	78,5%	–
CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,8%	–
<b>Голям молекулярен отговор<sup>c</sup></b>			
12 месеца	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
24 месеца	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	–
36 месеца	66,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	–
48 месеца	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	–
60 месеца	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021



	дазатиниб n= 259	иматиниб n= 260	p-стойност
<b>Коефициент на риск (HR)</b>			
<b>за 12 месеца (99,99% CI)</b>			
Време до cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Време до MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Продължителност на cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
<b>за 24 месеца (95% CI)</b>			
Време до cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		–
Време до MMR	1,69 (1,34-2,12)		–
Продължителност на cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		–
<b>за 36 месеца (95% CI)</b>			
Време до cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		–
Време до MMR	1,59 (1,28-1,99)		–
Продължителност на cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		–
<b>за 48 месеца (95% CI)</b>			
Време до cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		–
Време до MMR	1,55 (1,26-1,91)		–
Продължителност на cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		–
<b>за 60 месеца (95% CI)</b>			
Време до cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Време до MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Продължителност на cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

а Потвърденият пълен цитогенетичен отговор (cCCyR) се определя като отговор, отчетен в два последователни момента (през интервал от най-малко 28 дни).

б Пълният цитогенетичен отговор (CCyR) се базира на единична цитогенетична оценка на гръбначния мозък.

в Големият молекулярен отговор (по всяко време) се определя като BCR-ABL съотношения  $\leq 0,1\%$  чрез RQ-PCR в проби от периферна кръв, стандартизирани по Международната скала. Това са кумулативни честоти, представящи минимално проследяване за определената времева рамка.

\* Адаптирано за Hasford скор и посочената статистическа значимост при предварително определено номинално ниво на значимост.

CI = доверителен интервал

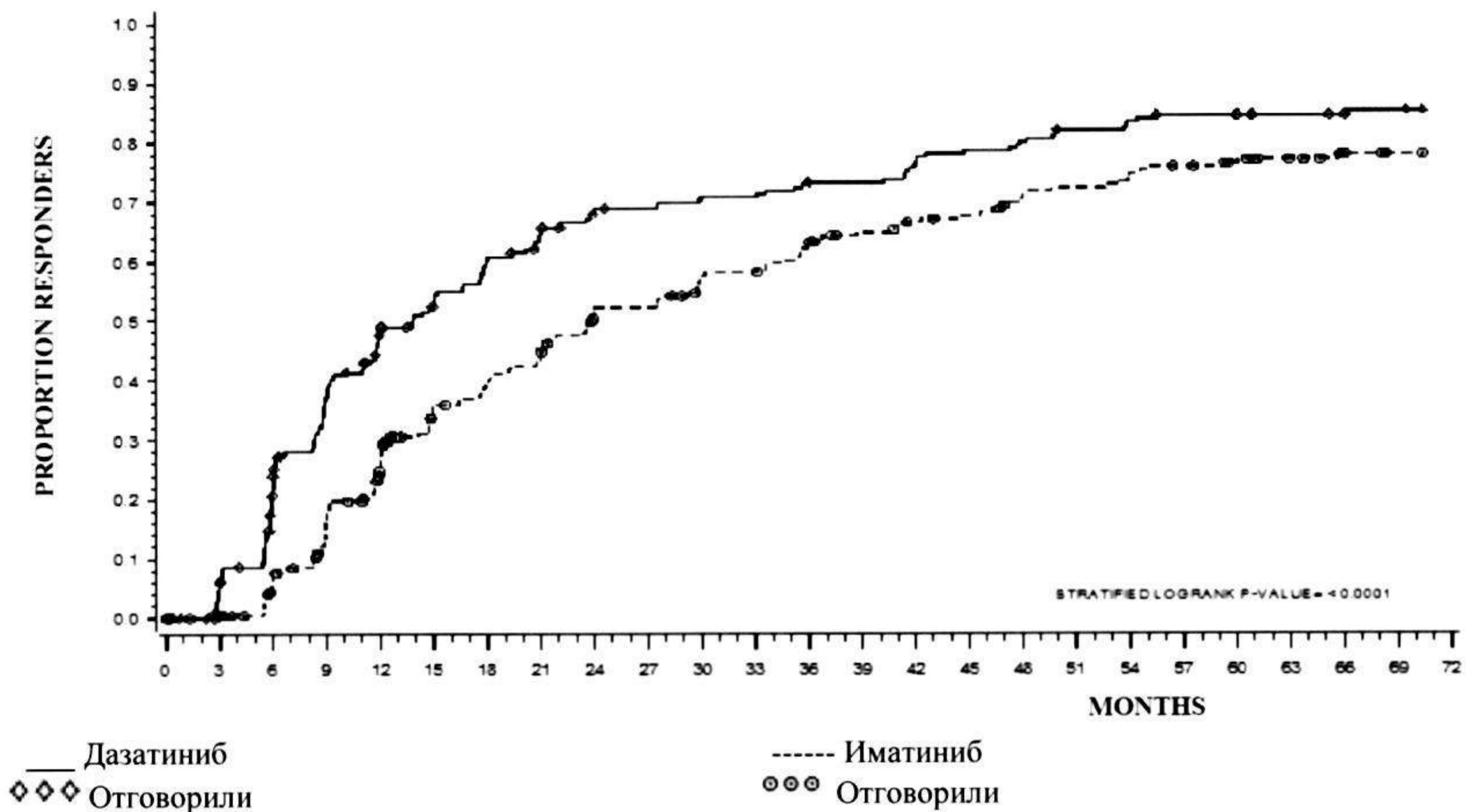
След 60 месеца проследяване, медианата на времето до cCCyR е била 3,1 месеца в групата на дазатиниб и 5,8 месеца в групата на иматиниб при пациенти с потвърден CCyR. Медианата на времето до MMR след 60 месеца проследяване е била 9,3 месеца в групата с дазатиниб и 15 месеца в групата на иматиниб при пациенти с MMR. Тези резултати са в съответствие с наблюдаваните при 12, 24 и 36 месеца.

Времето до MMR е изобразено графично на Фигура 1. Времето до MMR е по-кратко при пациентите, лекувани с дазатиниб, в сравнение с тези, лекувани с иматиниб.





**Фиг. 1: Оценка по Kaplan Meier на времето до голям молекулярен отговор (MMR)**



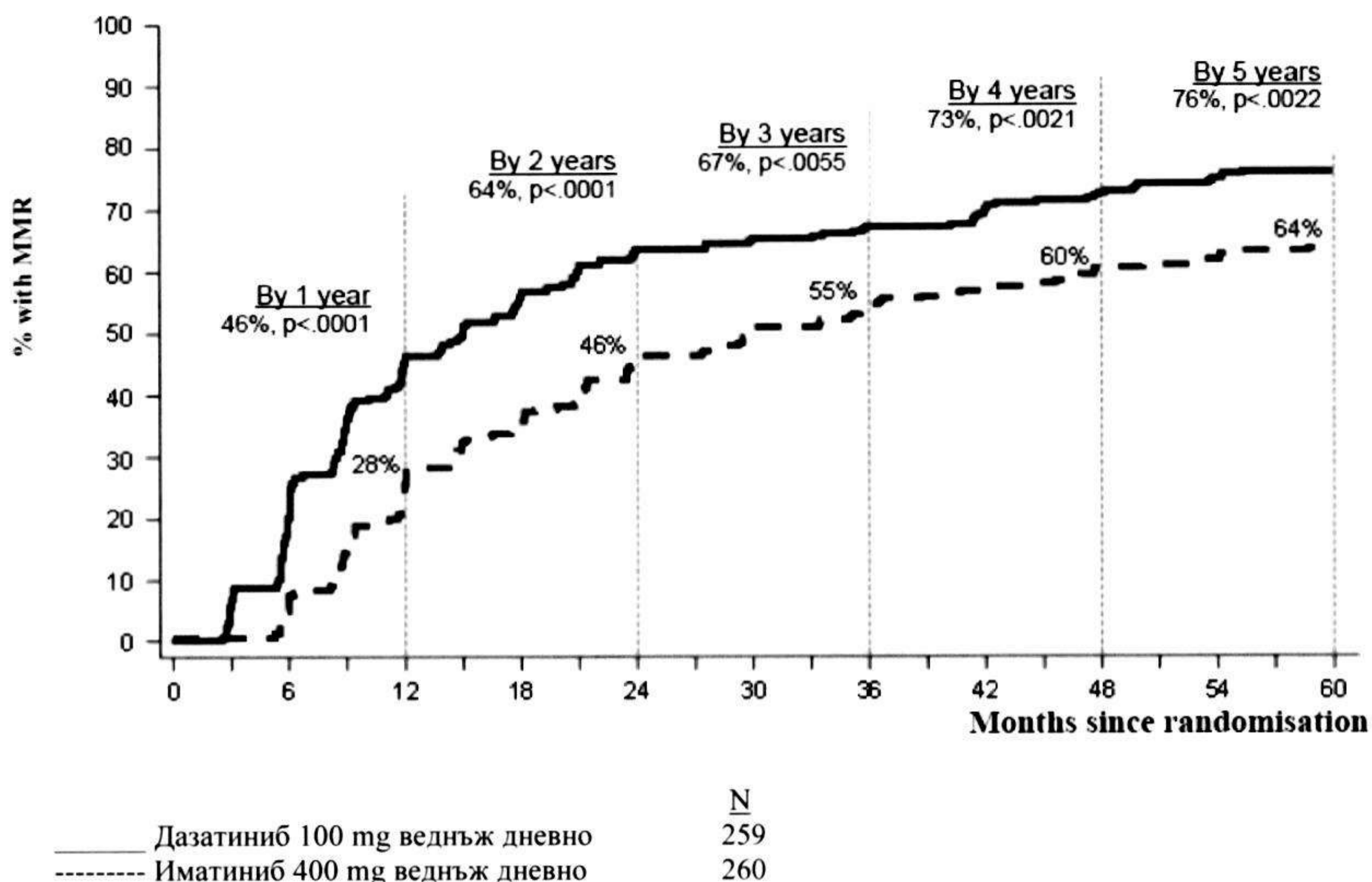
ГРУПА	# ОТГОВОРИЛИ / # РАНДОМИЗИРАНИ	КОЕФИЦИЕНТ НА РИСК (95% CI)
Дазатиниб	198/259	
Иматиниб	167/260	
Дазатиниб срещу иматиниб		1,54 (1,25 – 1,89)

Стойностите на cCCyR в лечебните групи на дазатиниб и на иматиниб са били съответно, за 3 месеца (54% и 30%), 6 месеца (70% и 56%), 9 месеца (75% и 63%), 24 месеца (80% и 74%), 36 месеца (83% и 77%), 48 месеца (83% и 79%) и 60 месеца (83% and 79%) са отговаряли на първичната крайна точка. Стойностите на MMR в групата на лечение с дазатиниб и групата на лечение с иматиниб, съответно за 3 месеца (8% и 0,4%), 6 месеца (27% и 8%), 9 месеца (39% и 18%), 12 месеца (46% и 28%), 24 месеца (64% и 46%), 36 месеца (67% и 55%), 48 месеца (73% и 60%) и 60 месеца (76% and 64%) също са отговаряли на първичната крайна точка.

Степента на MMR в конкретните времеви точки е изобразена графично на Фигура 2. Степента на MMR е по-висока при пациентите, лекувани с дазатиниб, в сравнение с тези, лекувани с иматиниб.



**Фиг. 2: Степени на MMR във времето – всички рандомизирани пациенти в проучване фаза III на новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза**

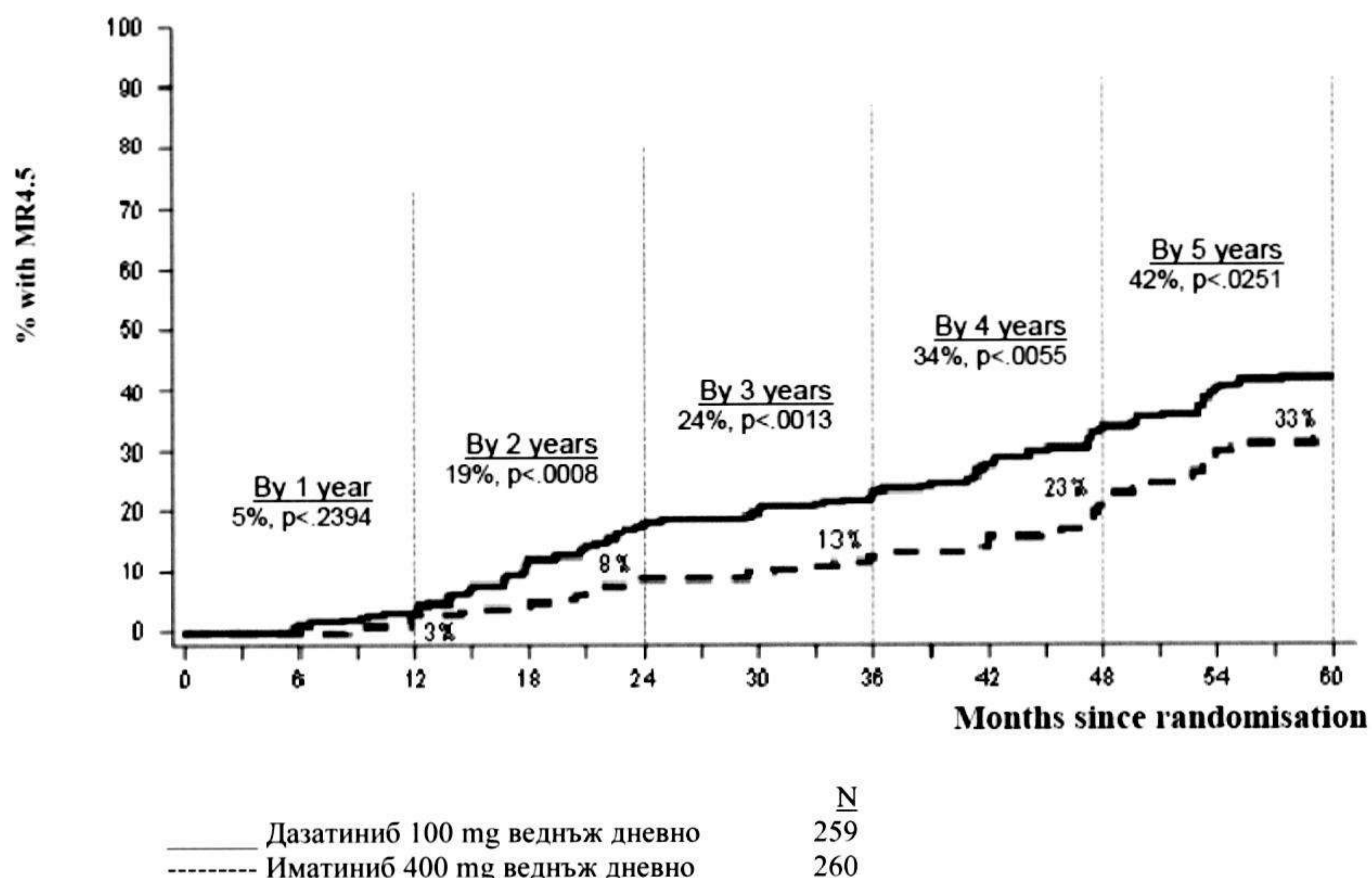


Процентът пациенти, постигнали съотношение BCR-ABL  $\leq 0,01\%$  (4-log редукция) във всеки един момент е бил по-висок в групата на дазатиниб в сравнение с групата на иматиниб (54,1% срещу 45%). Процентът пациенти, постигнали съотношение BCR-ABL  $\leq 0,0032\%$  (4,5-log редукция) във всеки един момент, е бил по-висок в групата на лечение със дазатиниб в сравнение с групата на лечение с иматиниб (44% срещу 34%).

Степените на MR4,5 във времето са изобразени графично на Фигура 3. Степените на MR4,5 във времето са постоянно по-високи при пациенти, лекувани с дазатиниб, в сравнение с пациенти, лекувани с иматиниб.



**Фиг. 3: Степените на MR4,5 във времето - Всички рандомизирани пациенти в проучване фаза III на новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза.**



Степента на MMR във всеки един момент във всяка рискова група, определена чрез скор по Hasford е била по-висока в групата на лечение с дазатиниб в сравнение с групата на лечение с иматииниб (съответно нисък риск: 90% и 69%; междинен риск: 71% и 65%; висок риск: 67% и 54%).

При допълнителен анализ, повече от лекуваните с дазатиниб пациенти (84%) са постигнали ранен молекулярен отговор (определен като BCR-ABL нива  $\leq 10\%$  на 3-тия месец), в сравнение с пациентите лекувани с иматииниб (64%). Пациентите постигнали ранен молекулярен отговор са имали по-нисък риск от трансформация, по-висока степен на преживяемост без прогресия (PFS) и по-висока степен на обща преживяемост (OS), както е представено в Таблица 10.

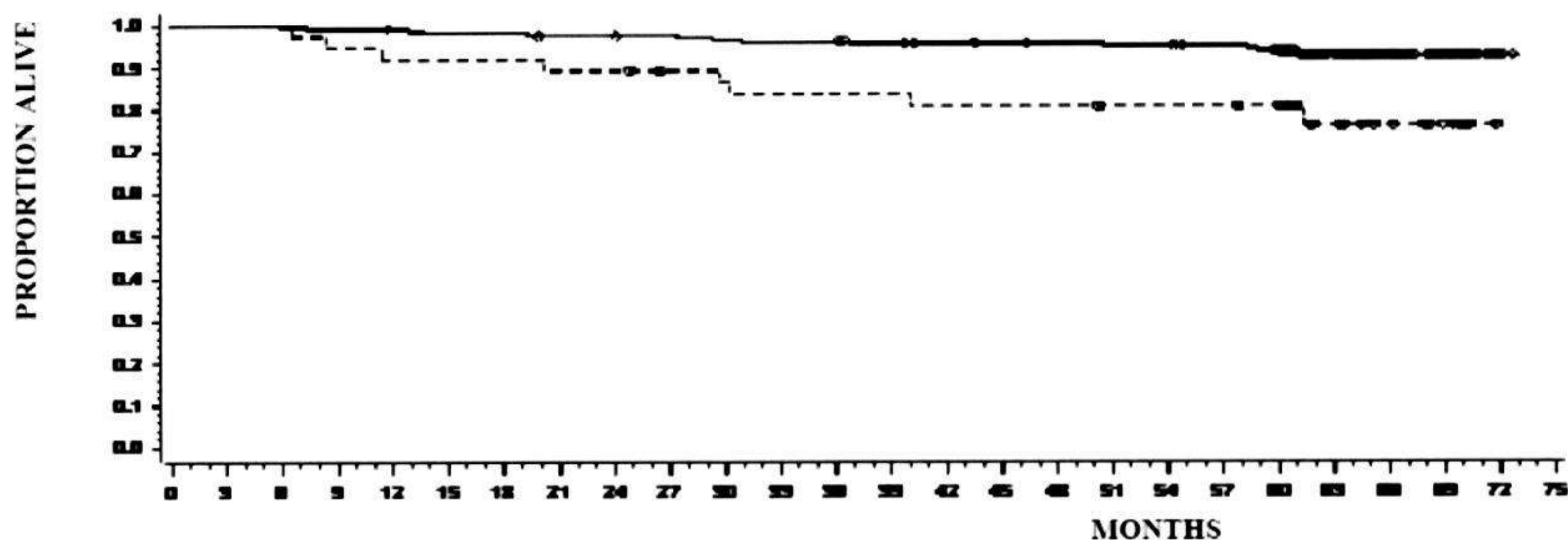
**Таблица 10: Пациенти на дазатиниб с BCR-ABL  $\leq 10\%$  и  $> 10\%$  на 3-тия месец**

Дазатиниб N = 235	Пациенти с BCR-ABL	
	$\leq 10\%$ на 3 месец	$> 10\%$ на 3 месец
Брой пациенти (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Трансформация след 60 месеца, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Степен на PFS за 60 месеца (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Степен на OS за 60 месеца (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Степента на OS в конкретните времеви точки е изобразена графично на Фигура 4. Степента на OS е постоянно по-висока при пациенти, лекувани с дазатиниб, които са постигнали ниво на BCR-ABL  $\leq 10\%$  на 3-тия месец, отколкото при тези, които не са.



**Фиг. 4:** Графика за обща преживяемост при дазатиниб според BCR-ABL нива ( $\leq 10\%$  или  $> 10\%$ ) на месец 3 в проучване фаза III при новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза



**Пациенти в риск**

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
$> 10\%$	37	37	37	36	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

ГРУПА	# Смърт / # Land пациенти	МЕДИАНА (95% CI)	КОЕФИЦИЕНТ НА РИСКА (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	0,29 (0,12 – 0,69)
$> 10\%$	8/37	.(. - .)	

Прогресията на заболяването е дефинирана като увеличение на броя на левкоцитите, независимо от проведеното подходящо лечение, загуба на CHR, частичен CyR или CCyR, прогресия до напреднала или бластна фаза или смърт. Изчислената степен на PFS за 60 месеца е била 88,9% (CI: 84% - 92,4%) както за групата на лечение с дазатиниб, така и за тази с иматиниб. На 60 месеца трансформация към напреднала или бластна фаза настъпва при по-малко пациенти, лекувани с дазатиниб (n= 8; 3%) в сравнение с пациентите, лекувани с иматиниб (n= 15; 5,8%). Изчислените степени на преживяемост за период от 60 месеца за пациентите, лекувани с дазатиниб и иматиниб са били съответно 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) и 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Няма разлика в OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, p= 0,9800) и PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, p = 0,9998) между дазатиниб и иматиниб.

При пациентите, които съобщават за прогресия на заболяването или преустановяват лечението с дазатиниб или иматиниб е извършено секвениране на BCR-ABL на кръвните проби на пациенти, които са имали такива. При двете рамена на лечение е наблюдавана сходна честота на мутации. Установените мутации в групата, лекувана с дазатиниб са били T315I, F317I/L и V299L. Различен спектър от мутации е открит в рамото, лекувано с иматиниб. Въз основа на *in vitro* данните дазатиниб не притежава активност при T315I мутацията.

**Хронична фаза на ХМЛ – резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб**

Проведени са две клинични изпитвания при пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб; първичната крайна точка по отношение на ефикасността в тези изпитвания е бил големият цитогенетичен отговор (Major Cytogenetic Response ,MCyR):

**Проучване 1**

Проведено е открито, рандомизирано, несравнително многоцентрово проучване при пациенти, които не са се повлияли при първоначалното лечение с 400 или 600 mg иматиниб. Пациентите са били рандомизирани (2:1) или да приемат дазатиниб (70 mg два пъти дневно) или иматиниб (400 mg два пъти дневно). Преминаване към рамото с алтернативно лечение е било позволено, в



случай, че при пациента има данни за прогресия на заболяването или непоносимост, които не са овладени чрез модифициране на дозата. Първичната крайна точка на 12-тата седмица е МСyR. Получени са резултати от 150 пациенти: 101 сарандомизирани да приемат дазатиниб, а 49 иматиниб (всички резистентни към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до рандомизирането е 64 месеца при групата на дазатиниб и 52 месеца при групата на иматиниб. Всички пациенти са активно лекувани преди това. Предшестващ пълен хематологичен отговор (CHR) към иматиниб е постигнат при 93% от цялата популация пациенти. Предшестващ МСyR към иматиниб е постигнат съответно при 28% и 29% от пациентите на лечение в дазатиниб и иматиниб рамената.

Медианата на продължителност на лечението е 23 месеца за дазатиниб (44% от пациентите са лекувани > 24 месеца) и 3 месеца за иматиниб (10% от пациентите са лекувани > 24 месеца). Деветдесет и три процента от пациентите в рамото на дазатиниб и 82% от пациентите в рамото на иматиниб са постигнали CHR преди преминаването към другата схема на лечение.

На 3-я месец МСyR е наблюдаван по-често в рамото на дазатиниб (36%), отколкото в рамото на иматиниб (29%). Трябва да се отбележи, че при 22% от пациентите в рамото на дазатиниб е съобщено за пълен цитогенетичен отговор (CCyR), докато само 8% от пациентите в рамото на иматиниб са постигнали пълен цитогенетичен отговор (CCyR). При по-продължително лечение и проследяване (медиана от 24 месеца) МСyR е постигнат при 53% от пациентите, лекувани с дазатиниб (CCyR при 44%) и при 33% от пациентите, приемали иматиниб (CCyR при 18%), преди преминаването към другата схема на лечение. При пациентите, които са приемали 400 mg иматиниб преди включване в проучването, МСyR е постигнат при 61% от пациентите в рамото на дазатиниб и при 50% в рамото на иматиниб.

По метода за оценка на Kaplan-Meier процентът от пациенти, задържали МСyR за 1 година е 92% (95% CI: [85% - 100%]) за дазатиниб (CCyR 97%, 95% CI: [92% - 100%]) и 74% (95% CI: [49% - 100%]) за иматиниб (CCyR 100%). Процентът от пациенти, задържали МСyR за 18 месеца, е 90% (95% доверителен интервал [82% - 98%]) за дазатиниб (CCyR 94%, 95% доверителен интервал [87% - 100%]) и 74% (95% доверителен интервал [49% - 100%]) за иматиниб (CCyR 100%).

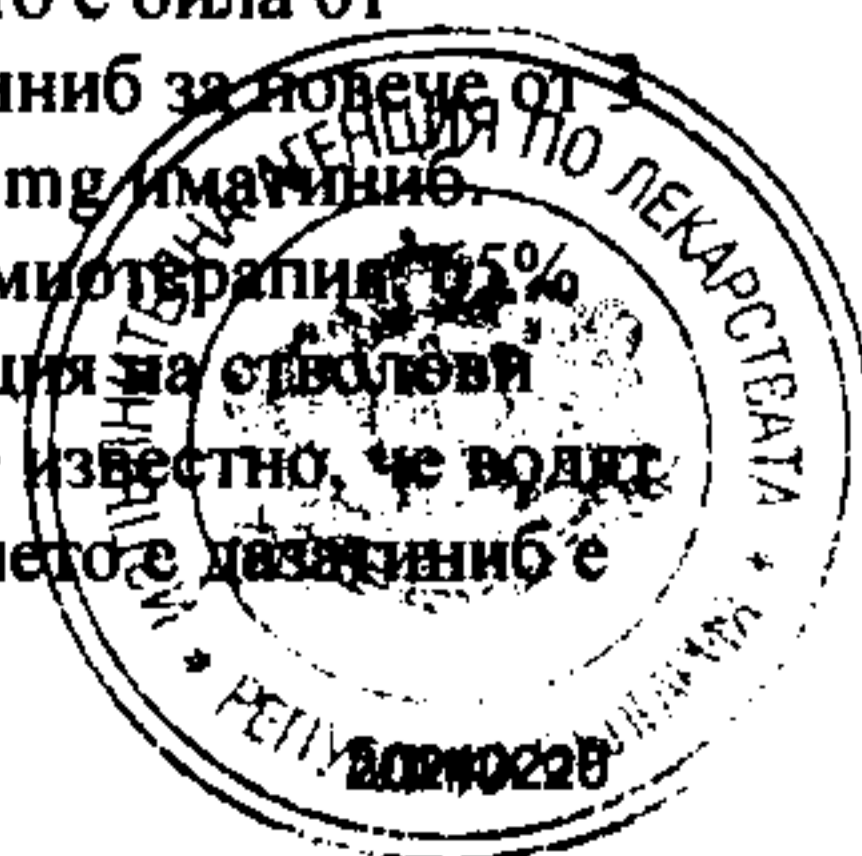
По метода за оценка на Kaplan-Meier процентът от пациенти с преживяемост без прогресия на заболяването (PFS) в продължение на 1 година е 91% (95% CI: [85% - 97%]) за дазатиниб и 73% (95% CI: [54% - 91%]) за иматиниб. Процентът от пациенти с преживяемост без прогресия на заболяването (PFS) до 2 години е бил 86% (95% CI: [78% - 93%]) за дазатиниб и 65% (95% CI: [43% - 87%]) за иматиниб.

При общо 43% от пациентите в рамото на дазатиниб и 82% от пациентите в рамото на иматиниб е наблюдаван терапевтичен неуспех, определен като прогресия на заболяването или преминаване към друга схема на лечение (липса на отговор, непоносимост към изпитвания лекарствен продукт и т.н.).

Степента на голям молекулярен отговор (определен като BCR-ABL/контролни транскрипти  $\leq 0,1\%$  чрез RQ-PCR в проби от периферна кръв) преди преминаване към другата схема на лечение е 29% за дазатиниб и 12% за иматиниб.

## Проучване 2

При пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб (т.е. пациенти, при които е наблюдавана значителна токсичност по време на лечението с иматиниб, което е попречило на по-нататъшното лечение) е проведено открито, многоцентрово проучване с едно рамо. Общо 387 пациенти са приемали 70 mg дазатиниб два пъти дневно (288 с резистентност и 99 с непоносимост). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е била 61 месеца. Повечето от пациентите (53%) са били преди това на лечение с иматиниб за повече от 4 години. Голяма част от пациентите с резистентност (72%) са приемали > 600 mg иматиниб. Освен иматиниб, 35% от пациентите преди това са провели цитотоксична химиотерапия, а 50% са приемали преди това интерферон, а на 10% е била проведена трансплантация на стволови клетки. При 38% от пациентите са налице предшестващи мутации, за които е известно, че водят до резистентност към иматиниб. Медианата на продължителността на лечението с дазатиниб е



24 месеца, като 51% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Резултатите по отношение на ефикасността са представени в Таблица 11. МСyR е постигнат при 55% от иматиниб-резистентните пациенти и 82% от пациентите с непоносимост към иматиниб. При минимум 24 месечно проследяване 21 от 240 пациенти, при които е постигнат МСyR са имали прогресия на заболяването и при тях не е постигната медианата на продължителност на МСyR.

По метода за оценка на Kaplan-Meier 95% от пациентите (95% CI: [92% - 98%]) са задържали МСyR за 1 година и 88% (95% CI: [83% - 93%]) са задържали МСyR за 2 години. Процентът от пациенти, задържали ССyR за 1 година е бил 97% (95% CI: [94% - 99%]) и за 2 години е бил 90% (95% доверителен интервал [86% - 95%]). Четиридесет и два процента от иматиниб-резистентните пациенти без предшестващ МСyR към иматиниб (n= 188) са постигнали МСyR с дазатиниб.

Установени са 45 различни BCR-ABL мутации при 38% от пациентите, включени в това изпитване. Пълен хематологичен отговор или МСyR е постигнат при пациенти с разнообразни BCR-ABL мутации, свързани с резистентността към иматиниб, с изключение на T315I. Степените на МСyR след 2 години са подобни, независимо дали пациентите са имали на изходно ниво BCR-ABL мутация, P-loop мутация или са били без мутация (съответно 63%, 61% и 62%).

При иматиниб-резистентните пациенти степента на PFS е 88% (95% CI: [84% - 92%]) на 1-та година и 75% (95% CI: [69% - 81%]) на 2-та година. При пациентите с непоносимост към иматиниб степента на PFS е 98% (95% CI: [95% - 100%]) на 1-та година и 94% (95% CI: [88% - 99%]) на 2-та година.

Степента на голям молекулярен отговор за 24 месеца е била 45% (35% за иматиниб-резистентни пациенти и 74% за пациентите с непоносимост към иматиниб).

#### Напреднала фаза на ХМЛ

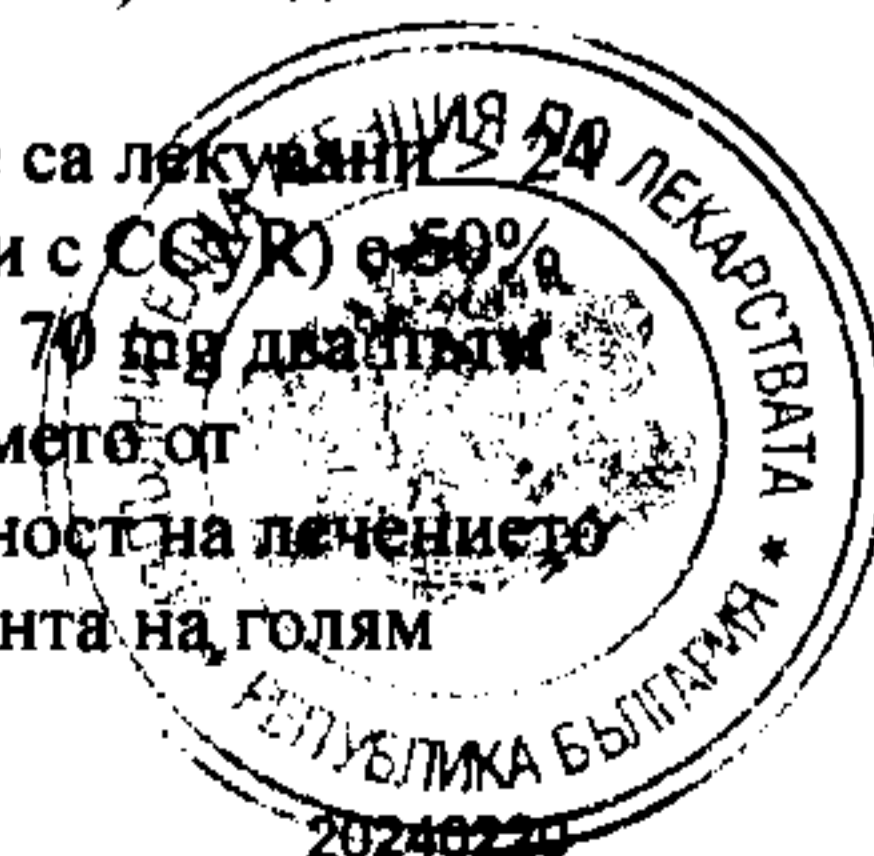
При пациенти с непоносимост или резистентност към иматиниб е проведено открито, многоцентрово проучване с едно рамо. Общо 174 пациенти са приемали 70 mg дазатиниб два пъти дневно (161 с резистентност и 13 с непоносимост към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е 82 месеца. Медианата на продължителността на лечението с дазатиниб е 14 месеца, като 31% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (оценен при 41 пациенти с ССyR) е 46% на 24-ия месец. Допълнителни резултати относно ефикасността са представени в Таблица 11.

#### Миелоидна бластна фаза на ХМЛ

При пациенти с непоносимост или резистентност към иматиниб е проведено открито, многоцентрово проучване с едно рамо. Общо 109 пациенти са приемали 70 mg дазатиниб два пъти дневно (99 с резистентност и 10 с непоносимост към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е 48 месеца. Медианата на продължителност на лечението с дазатиниб е 3,5 месеца, като 12% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (оценен при 19 пациенти с ССyR) е 68% на 24-ия месец. Допълнителни резултати относно ефикасността са представени в Таблица 11.

#### Лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ

При пациенти с лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, с непоносимост или резистентност към предшестващо лечение с иматиниб е проведено отворено, многоцентрово проучване с едно рамо. Общо 48 пациенти с лимфоидна бластна ХМЛ са приемали 70 mg дазатиниб два пъти дневно (42 с резистентност и 6 с непоносимост към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е 28 месеца. Медианата на продължителност на лечението с дазатиниб е 3 месеца, като 2% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (всички 22 лекувани пациенти с ССyR) е 50% на 24-ия месец. В допълнение, 46 пациенти с Ph+ ОЛЛ са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (44 резистентни и 2 с непоносимост към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е 18 месеца. Медианата на продължителност на лечението с дазатиниб е 3 месеца, като 7% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям



молекулярен отговор (всички 25 лекувани пациенти с CCyR) е 52% на 24-ия месец. Допълнителни резултати по отношение на ефикасността са представени в Таблица 11. За отбелязване е, че големи хематологични отговори (Major Haematologic Response, MaHR) са постигнати бързо (най-често в рамките на 35 дни от началото на приема на дазатиниб при пациентите с лимфоидна бластна ХМЛ и в рамките на 55 дни при пациентите с Ph+ ОЛЛ).

**Таблица 11: Ефикасност на дазатиниб при клинични изпитвания фаза II с едно рамо<sup>a</sup>**

	Хронична (n= 387)	Напреднала (n= 174)	Миелоидна бластна (n= 109)	Лимфоидна бластна (n= 48)	Ph+ ОЛЛ (n= 46)
<b>Степен на хематологичен отговор<sup>b</sup> (%)</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)
Продължителност на MaHR (%; оценена по Kaplan-Meier)					
1 година	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 години	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
<b>Цитогенетичен отговор<sup>c</sup> (%)</b>					
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)
<b>Преживяемост (%; оценена по Kaplan-Meier)</b>					
Без прогресия					
1 година	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 години	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Общо					
1 година	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 години	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Данните, описани в тази таблица са от проучване, с прилагане на начална доза от 70 mg два пъти дневно. За препоръчителната начална доза вж. точка 4.2.

- <sup>a</sup> Цифрите с удебелен шрифт са резултатите за първичните крайни точки.  
<sup>b</sup> Критерии за хематологичен отговор (всички отговори са потвърдени след 4 седмици): Голям хематологичен отговор (MaHR) = пълен хематологичен отговор (Complete Haematologic Response, CHR) + няма данни за левкемия (No Evidence of Leukemia, NEL).

CHR (хронична ХМЛ): WBC ≤ определената ULN, тромбоцити < 450 000/mm<sup>3</sup>, няма бласти или промиелоцити в периферната кръв, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, < 20% базофили в периферната кръв и без екстрамедуларно включване.

CHR (напреднала ХМЛ/Ph+ ОЛЛ): WBC ≤ определената ULN, ANC ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>, тромбоцити ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, няма бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък ≤ 5%, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, < 20% базофили в периферната кръв и без екстрамедуларно включване.

NEL: някои от критериите са както за CHR, но ANC са ≥ 500/mm<sup>3</sup> и < 1 000/mm<sup>3</sup> или тромбоцитите са ≥ 20 000/mm<sup>3</sup> и ≤ 100 000/mm<sup>3</sup>.

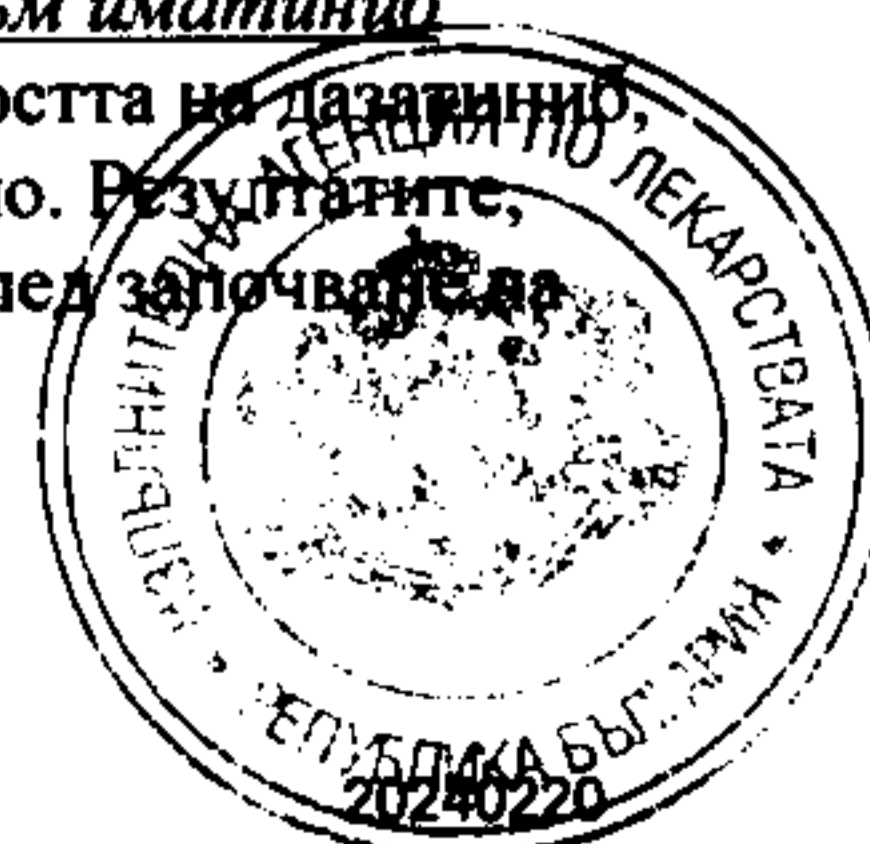
- <sup>c</sup> Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0% Ph+ метафази) или частичен (> 0%-35%). MCyR (0%-35%) комбинира пълния и частичния отговор.

n/a = неприложимо; CI = доверителен интервал; ULN = горна граница на нормата

Резултатът при пациенти с трансплантация на костен мозък след лечение с дазатиниб не е напълно оценен.

**Клинични изпитвания фаза III при пациенти с ХМЛ в хронична, напреднала или миелоидна бластна фаза и Ph+ ОЛЛ, които имат резистентност или непоносимост към иматиниб**

Проведени са две рандомизирани, открити проучвания за оценка на ефикасността на дазатиниб, приложен веднъж дневно, в сравнение с дазатиниб, приложен два пъти дневно. Резултатите, описани по-долу се базират на минимум 2 години и 7 години проследяване след започване на лечението с дазатиниб.



### Проучване 1

В изпитването с хронична фаза на ХМЛ при иматиниб-резистентни пациенти първичната крайна точка е била МСyR. Основната вторична крайна точка при иматиниб-резистентни пациенти е МСyR по обща дневна доза. Други вторични крайни точки са продължителност на МСyR, PFS и обща преживяемост. Общо 670 пациенти, от които 497 са иматиниб-резистентни, са рандомизирани в групи към 100 mg дазатиниб веднъж дневно, 140 mg веднъж дневно, 50 mg два пъти дневно или 70 mg два пъти дневно. Медианата на продължителност на лечението за всички пациенти, които все още са били на лечение с поне 5-годишно проследяване (n= 205) е 59 месеца (граница 28-66 месеца). Медианата на продължителност на лечението за всички пациенти при 7-годишно проследяване е 29,8 месеца (граница < 1-92,9 месеца).

Ефикасност е постигната във всички групи, лекувани с дазатиниб със схема веднъж дневно, която показва сравнима ефикасност (не по-малка) в сравнение със схемата два пъти дневно по отношение на първичната крайна точка за ефикасност (разлика в МСyR 1,9%; 95% CI: [-6,8% - 10,6%]); схемата 100 mg веднъж дневно обаче е показала по-добра безопасност и поносимост. Резултатите по отношение на ефикасността са представени в Таблици 12 и 13.

**Таблица 12: Ефикасност на дазатиниб в проучване фаза III за оптимизиране на дозата: пациенти с ХМЛ в хронична фаза, с резистентност или непоносимост към иматиниб (2-годишни резултати)<sup>a</sup>**

<b>Всички пациенти</b>	<b>n=167</b>
<b>Иматиниб-резистентни пациенти</b>	<b>n=124</b>
<b>Степен на хематологичен отговор<sup>b</sup> (%) (95% CI)</b>	
CHR	92% (86–95)
<b>Цитогенетичен отговор<sup>c</sup> (%) (95% CI)</b>	
<b>МСyR</b>	
Всички пациенти	63% (56–71)
Иматиниб-резистентни пациенти	59% (50–68)
<b>CCyR</b>	
Всички пациенти	50% (42–58)
Иматиниб-резистентни пациенти	44% (35–53)
<b>Голям молекулярен отговор при пациенти, постигащи CCyR<sup>d</sup> (%) (95% CI)</b>	
Всички пациенти	69% (58–79)
Иматиниб-резистентни пациенти	72% (58–83)

<sup>a</sup> Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза от 100 mg веднъж дневно.

<sup>b</sup> Критерии за хематологичен отговор (всички отговори, потвърдени след 4 седмици): Пълен хематологичен отговор (CHR) (хронична ХМЛ): WBC ≤ определени стойности за горна граница на нормата (ULN), тромбоцити <450 000/mm<sup>3</sup>, без бластни клетки или промиелоцити в периферната кръв, <5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, базофили в периферната кръв <20%, и без екстремедуларно засягане.

<sup>c</sup> Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0% Ph+ метафази) или частичен (>0%–35%). МСyR (0%–35%) комбинира пълен и частичен отговор.

<sup>d</sup> Критерии за голям молекулярен отговор: определен като BCR-ABL/контролни транскрипти ≤ 0,1% чрез RQ-PCR в проби от периферна кръв.





**Таблица 13: Дългосрочна ефикасност на дазатиниб в проучване фаза III за оптимизиране на дозата: пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб с хронична фаза на ХМЛ<sup>a</sup>**

	Минимален период на проследяване			
	1 година	2 години	5 години	7 години
<b>Голям молекулярен отговор</b>				
Всички пациенти	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Иматиниб-резистентни	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Пациенти с непоносимост към иматиниб	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
<b>Преживяемост без прогресия<sup>b</sup></b>				
Всички пациенти	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Иматиниб-резистентни	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Пациенти с непоносимост към иматиниб	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Всички пациенти	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Иматиниб-резистентни	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Пациенти с непоносимост към иматиниб	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

<sup>a</sup> Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза от 100 mg веднъж дневно.

<sup>b</sup> Прогресията се дефинира като увеличаване на броя на WBC, липса на CHR или МСyR, увеличение с  $\geq 30\%$  на Ph+ метафази, потвърдено AP/VP заболяване или смърт. PFS е анализирана на принципа intent-to-treat и пациентите са проследявани за събития, включително последваща терапия.

Въз основа на оценки по Kaplan-Meier, процентът на пациентите, лекувани с дазатиниб 100 mg веднъж дневно, които поддържат МСyR за 18 месеца е 93% (95% CI: [88%-98%]).

Ефикасността също е оценявана при пациенти, които са с непоносимост към иматиниб. При тази популация пациенти, които приемат 100 mg веднъж дневно, МСyR е достигнат при 77%, и ССyR при 67%.

#### Проучване 2

В изпитването при напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, първичната крайна точка е била MaHR. Общо 611 пациенти са рандомизирани да приемат или дазатиниб 140 mg веднъж дневно или 70 mg два пъти дневно. Медианата на продължителност на лечението е била около 6 месеца (от 0,03-31 месеца).

Схемата с еднократен дневен прием е показала сравнима ефикасност (не по-малка) със схемата с прием два пъти дневно по отношение на първичната крайна точка за ефикасност (разлика в MaHR 0,8%; 95% CI: [-7,1% - 8,7%]); схемата с прием на 140 mg веднъж дневно обаче е показала по-добра безопасност и поносимост.

Степените на повлияване са представени в Таблица 14.



**Таблица 14: Ефикасност на дазатиниб в проучване фаза III за оптимизиране на дозата: напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ОЛЛ (2 -годишни резултати)<sup>a</sup>**

	Напреднала (n= 158)	Миелоидна бластна (n= 75)	Лимфоидна бластна (n= 33)	Ph+ОЛЛ (n= 40)
<b>MaHR<sup>b</sup></b> (95% CI)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)
<b>CHR<sup>b</sup></b> (95% CI)	47% (40-56)	17% (10-28)	21% (9-39)	33% (19-49)
<b>NEL<sup>b</sup></b> (95% CI)	19% (13-26)	11% (5-20)	21% (9-39)	5% (1-17)
<b>MCyR<sup>c</sup></b> (95% CI)	39% (31-47)	28% (18-40)	52% (34-69)	70% (54-83)
<b>CCyR</b> (95% CI)	32% (25-40)	17% (10-28)	39% (23-58)	50% (34-66)

<sup>a</sup> Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза от 140 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

<sup>b</sup> Критерии за хематологичен отговор (всички отговори, потвърдени след 4 седмици): Голям хематологичен отговор (MaHR) = пълен хематологичен отговор (CHR) + липса на данни за левкемия (NEL).

CHR: WBC ≤ институционална ULN, ANC ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>, тромбоцити ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, без бласти или промиелоцити в периферната кръв, костномозъчни бласти ≤ 5%, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, < 20% базофили в периферната кръв и без екстрamedуларно засягане.

NEL: същите критерии като за CHR, но ANC са ≥ 500/mm<sup>3</sup> и < 1 000/mm<sup>3</sup>, или тромбоцитите са ≥ 20 000/mm<sup>3</sup> и ≤ 100 000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> MCyR комбинира пълния (0% Ph+ метафази) и частичния (> 0%-35%) отговор.

CI = доверителен интервал; ULN = горна граница на нормата.

При пациенти с напреднала фаза на ХМЛ, лекувани по схема със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR и медианата на общата преживяемост не са достигнати и медианата на PFS е 25 месеца.

При пациенти с миелоидна бластна фаза на ХМЛ, лекувани по схема със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR е 8 месеца, медианата на PFS е 4 месеца и медианата на общата преживяемост е 8 месеца. При пациенти с лимфоидна бластна фаза на ХМЛ, лекувани по схема със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR е 5 месеца, медианата на PFS е 5 месеца и медианата на общата преживяемост е 11 месеца.

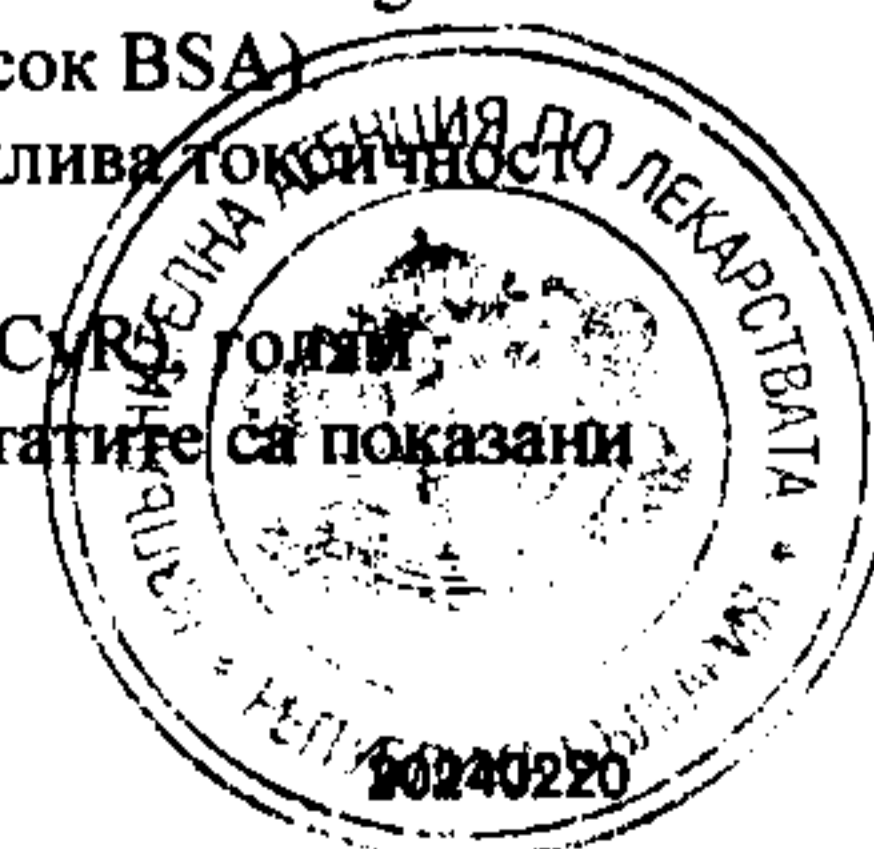
При пациенти с Ph+ОЛЛ, лекувани по схема със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителността на MaHR е 5 месеца, медианата на PFS е 4 месеца и медианата на обща преживяемост е 7 месеца.

### Педиатрична популация

#### Педиатрични пациенти с ХМЛ

Сред 130 пациенти с хронична фаза на ХМЛ (ХМЛ-ХФ), лекувани в две педиатрични проучвания- фаза I, открито, нерандомизирано проучване за определяне на дозата и фаза II, открито, нерандомизирано проучване, 84 пациенти (предимно от проучването фаза II) са били новодиагностицирани с ХМЛ-ХФ, а 46 пациенти (17 от изпитване фаза I и 29 от изпитване фаза II) са с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб. Деветдесет и седем от 130 педиатрични пациенти с ХМЛ-ХФ са лекувани с таблетки дазатиниб 60 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно (максимална доза от 100 mg веднъж дневно за пациенти с висок BSA). Пациентите са лекувани до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

Ключовите крайни точки на ефикасност са: пълен цитогенетичен отговор (CCyR), голям цитогенетичен отговор (MCyR) и голям молекулярен отговор (MMR). Резултатите са показани в Таблица 15.



**Таблица 15: Ефикасност на дазатиниб при пациенти с ХМЛ-ХФ**  
**Кумулативен отговор във времето при минимален период на проследяване**

	3 месеца	6 месеца	12 месеца	24 месеца
<b>CCyR</b> (95% CI)				
Новодиагностицирана (N = 51) <sup>a</sup>	43,1% (29,3, 57,8)	66,7% (52,1, 79,2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)
Предходна терапия с иматиниб (N = 46) <sup>b</sup>	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
<b>MCyR</b> (95% CI)				
Новодиагностицирана (N = 51) <sup>a</sup>	60,8% (46,1, 74,2)	90,2% (78,6, 96,7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Предходна терапия с иматиниб (N = 46) <sup>b</sup>	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
<b>MMR</b> (95% CI)				
Новодиагностицирана (N = 51) <sup>a</sup>	7,8% (2,2, 18,9)	31,4% (19,1, 45,9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Предходна терапия с иматиниб (N = 46) <sup>b</sup>	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

<sup>a</sup> Пациенти от педиатрично проучване във фаза II с новодиагностициран ХМЛ-ХФ, приемащи таблетки за перорално приложение

<sup>b</sup> Пациенти от педиатрични проучвания фаза I и фаза II, с резистентност или непоносимост към иматиниб с ХМЛ-ХФ, приемащи перорално таблетна форма

В педиатрично проучване фаза I, след най-малко 7 години проследяване сред 17-те пациенти с резистентност към иматиниб или непоносимост към ХМЛ-ХФ, средната продължителност на PFS е 53,6 месеца, а честотата на OS е 82,4%.

В педиатрично проучване фаза II, при пациенти, получаващи таблетна форма, оценката на 24-месечната PFS сред 51-те пациенти с новодиагностицирана ХМЛ-ХФ е 94,0% (82,6, 98,0) и 81,7% (61,4, 92,0) сред 29-те ХМЛ-ХФ пациенти с резистентност/непоносимост към иматиниб. След 24-месечно проследяване, OS при новодиагностицирани пациенти е 100% и 96,6% при пациенти с резистентност/непоносимост към иматиниб.

В педиатрично проучване фаза II, 1 новодиагностициран пациент и 2 пациенти с резистентност или с непоносимост към иматиниб прогресират до ХМЛ в бластната фаза.

33 от новодиагностицираните педиатрични пациенти с ХМЛ-ХФ са приемали дазатиниб за перорална суспензия в доза 72 mg/m<sup>2</sup>. Тази доза създава 30% по-ниска експозиция в сравнение с препоръчителната доза (вж. точка 5.2. от Кратката характеристика на продукта за



дазатиниб прах за перорална суспензия). При тези пациенти, CCyR и MMR са съответно - CCyR: 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] и MMR: 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] след 12 месеца.

Сред педиатричните пациенти, лекувани с дазатиниб с ХМЛ-ХФ, с предишна експозиция на иматиниб, мутациите, открити в края на лечението са: T315A, E255K и F317L. E255K и F317L обаче също са открити преди лечението. В края на лечението не са открити мутации при новодиагностицирани пациенти с ХМЛ-ХФ.

#### Педиатрични пациенти с ОЛЛ

Ефикасността на дазатиниб в комбинация с химиотерапия е оценена в основно проучване с педиатрични пациенти с новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ на възраст над една година.

В това многоцентрово, исторически контролирано фаза 2 проучване с дазатиниб, добавен към стандартна химиотерапия, 106 педиатрични пациенти с новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ, от които 104 с потвърдена Ph+ ОЛЛ, са приемали дазатиниб в дневна доза 60 mg/m<sup>2</sup> по схема без прекъсване до 24 месеца в комбинация с химиотерапия. Осемдесет и двама пациенти са получавали само дазатиниб таблетки, 24 пациенти са получавали поне веднъж прах за перорална суспензия, 8 от които са получавали само прах за перорална суспензия. Основната химиотерапевтична схема е била същата, като използваната в проучването AIEOP-BFM ALL 2000 (химиотерапевтичен стандартен протокол за полихимиотерапия). Първичната крайна точка за ефикасност е 3-годишна преживяемост без събития (Event-Free Survival, EFS), която е 65,5% (55,5, 73,7).

Честотата на пациентите, негативни за минимално остатъчно заболяване (Minimal Residual Disease, MRD), оценена чрез пренареждане на Ig/TCR, е 71,7% в края на консолидацията при всички лекувани пациенти. Когато тази честота се основава на 85 пациенти с оценени Ig/TCR показатели, се изчислява на 89,4%. Честотата на пациентите, негативни за MRD в края на индукцията и консолидацията, измерено чрез поточна цитометрия, е съответно 66,0% и 84,0%.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на дазатиниб е оценена при 229 възрастни здрави индивиди и при 84 пациенти.

#### Абсорбция

След перорално приложение дазатиниб се абсорбира бързо при пациентите, с максимални плазмени концентрации, които се постигат между 0,5-3 часа. След перорално приложение, повишението на средната експозиция (AUC<sub>τ</sub>) е приблизително пропорционално на повишението на дозата при дози, вариращи от 25 mg до 120 mg два пъти дневно. Като цяло средният терминален полуживот на дазатиниб при пациентите е приблизително 5-6 часа.

Данните, получени от здравите индивиди, приемали единична доза от 100 mg дазатиниб 30 минути след прием на богата на мазнини храна, показват повишение на средната AUC на дазатиниб с 14%. Приемът на нискомаслена храна 30 минути преди дазатиниб води до повишение на средната AUC на дазатиниб с 21%. Наблюдаваните ефекти на храната не представляват клинично значими промени в експозицията. Вариабилността на експозицията на дазатиниб е по-висока след прием на гладно (47% CV) в сравнение с прием след храна с ниско съдържание на мазнини (39% CV) и храна с високо съдържание на мазнини (32% CV).

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на пациентите, се установява че вариабилността на експозицията на дазатиниб се дължи главно на вариабилност в бионаличността при различни условия (44% CV) и в по-малка степен на вариабилност в бионаличността и клирънса между различните пациенти (съответно 30% и 32% CV). Не се очаква случайната вариабилност на експозицията при различни условия да повлияе на кумулативната експозиция и ефикасността или безопасността.



### Разпределение

При пациентите е налице голям привиден обем на разпределение (2 505 l), коефициент на вариация (CV% 93%) което предполага, че лекарственият продукт се разпределя в значителна степен в извънсъдовото пространство. При клинично значими концентрации на дазатиниб, свързването с плазмените протеини е приблизително 96%, определено въз основа на *in vitro* експерименталните проучвания.

### Биотрансформация

Дазатиниб се метаболизира екстензивно при хора, като при образуването на метаболитите вземат участие множество ензими. При здрави индивиди, приемали 100 mg [<sup>14</sup>C]-белязан дазатиниб, непромененият дазатиниб представлява 29% от радиоактивността в плазмата. Плазмената концентрация и измерената *in vitro* активност показват, че метаболитите на дазатиниб обикновено не играят голяма роля в наблюдаваните фармакологични ефекти на продукта. CYP3A4 е основният ензим, отговорен за метаболизма на дазатиниб.

### Елиминиране

Средният терминален полуживот на дазатиниб е от 3 до 5 часа. Средният привиден перорален клирънс е 363,8 l/hr (CV% 81,3%).

Елиминирането се осъществява предимно чрез фецеса, главно под формата на метаболити. След приложението на единична перорална доза [<sup>14</sup>C]-белязан дазатиниб, приблизително 89% от дозата се елиминира в рамките на 10 дни, като 4% и 85% от радиоактивността се откриват съответно в урината и фецеса. Непромененият дазатиниб възлиза на 0,1% и 19% от дозата съответно в урината и фецеса, като останалата част от дозата е под формата на метаболити.

### Чернодробно и бъбречно увреждане

Ефектът от чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дазатиниб след приложение на единична доза е оценен при 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане, които са приели доза от 50 mg, и при 5-ма пациенти с тежко чернодробно увреждане, които са приели доза от 20 mg, в сравнение със здрави доброволци, които са приели доза от 70 mg дазатиниб. Средните  $C_{max}$  и AUC на дазатиниб, адаптирани спрямо доза от 70 mg са намалени съответно с 47% и 8% при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. При пациенти с тежко чернодробно увреждане средните  $C_{max}$  и AUC, адаптирани спрямо доза от 70 mg са намалени съответно с 43% и 28% в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

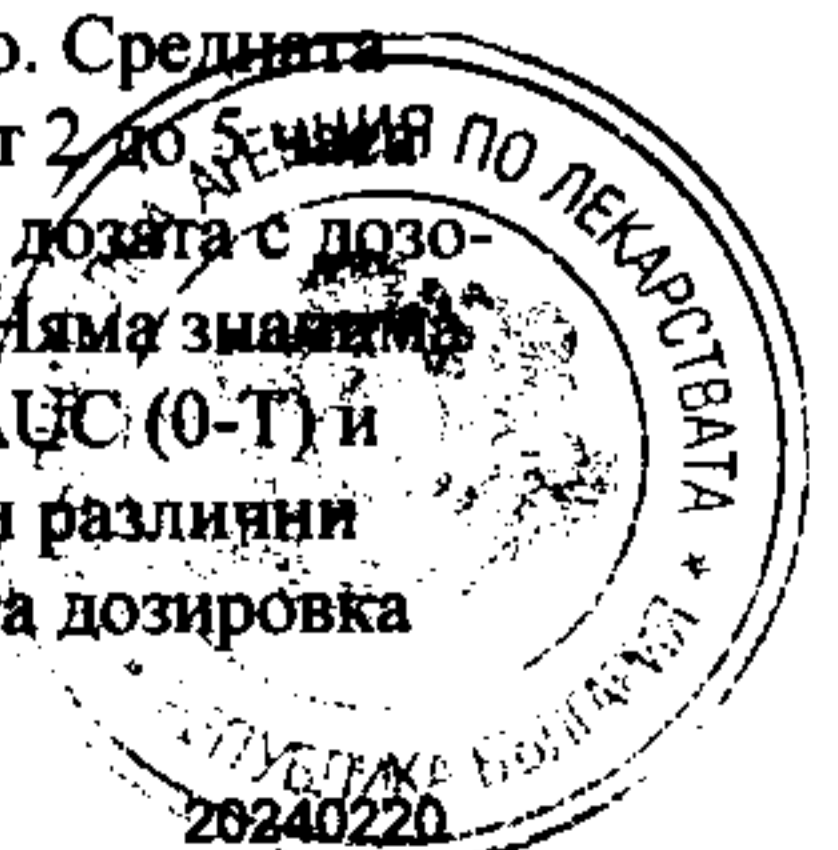
Дазатиниб и неговите метаболити се екскретират минимално чрез бъбреците.

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на дазатиниб е оценена при 104 педиатрични пациенти с левкемия или солидни тумори (72, които са получили таблетната форма и 32, които са получили дазатиниб прах за перорална суспензия).

При педиатрично фармакокинетично проучване коригираната спрямо дозата експозиция на дазатиниб ( $C_{avg}$ ,  $C_{min}$  и  $C_{max}$ ) изглежда подобна при 21 пациенти с ХФ-ХМЛ и 16 пациенти с Ph+ ОЛЛ.

Фармакокинетиката на таблетната форма на дазатиниб е оценена при 72 педиатрични пациенти с рецидивираща или рефрактерна левкемия или със солидни тумори след перорално прилагане на дози в диапазона от 60 до 120 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно и от 50 до 110 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Данните са събрани в две проучвания и показват, че дазатиниб се абсорбира бързо. Средната стойност на  $T_{max}$  се наблюдава между 0,5 и 6 часа, а средният полуживот варира от 2 до 5 часа за всички дозови нива и възрастови групи. ФК на дазатиниб е пропорционална на дозата с дозозависимо увеличение на експозицията, наблюдавано при педиатрични пациенти. Няма значима разлика между ФК на дазатиниб при деца и юноши. Средногеометричните  $C_{max}$ , AUC (0-T) и AUC (INF) спрямо дозата на дазатиниб изглежда са сходни при деца и юноши при различни дозови нива. Симулация, базирана на РРК модел, предвижда, че препоръчителната дозировка



въз основа на телесното тегло за таблетната форма, описана в раздел 4.2 се очаква да осигури подобна експозиция на тази, получена след прилагане на доза от 60 mg/m<sup>2</sup> под формата на таблетки. Тези данни трябва да се вземат предвид, ако пациентите трябва да преминат от таблетки към прах за перорална суспензия или обратно.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничният профил на безопасност на дазатиниб е оценен в серия от *in vitro* и *in vivo* тестове при мишки, плъхове, маймуни и зайци.

Първични токсични ефекти са наблюдавани от страна на стомашно-чревната, кръвотворната и лимфната системи. Стомашно-чревната токсичност е дозолIMITИРАЩА при плъхове и маймуни, като тънките черва представляват постоянен прицелен орган. При плъхове, минимално до леко понижение на еритроцитните параметри е било придружено с костномозъчни промени; подобни промени са наблюдавани при маймуни с по-ниска честота. Лимфоидната токсичност при плъхове се състои от лимфоидно изчерпване на лимфните възли, слезката и тимуса, както и намаляване на теглото на лимфоидните органи. Промените от страна на стомашно-чревната, кръвотворната и лимфната система са обратими след преустановяване на лечението.

Бъбречните промени при маймуни, третирани до 9 месеца се ограничават до повишаване на основната бъбречна минерализация. Кожни кръвоизливи са наблюдавани по време на проучване за остра токсичност при маймуни, с единична перорална доза и не са наблюдавани в проучвания с многократно приложение, както при маймуните, така и при плъховете. При плъхове, дазатиниб инхибира агрегацията на тромбоцитите *in vitro* и удължава времето на епидермално кървене *in vivo*, но не води до появата на спонтанни кръвоизливи.

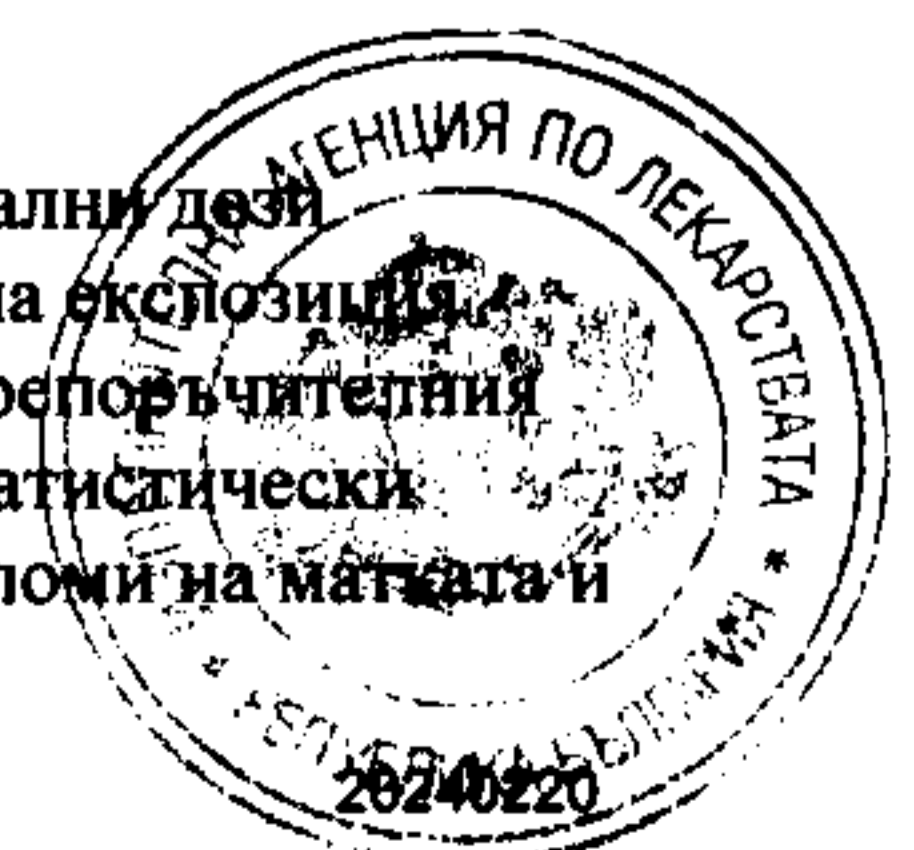
*In vitro* активността на дазатиниб при изпитване върху hERG и влакната на Purkinje, предполага потенциална възможност за удължаване на камерната реполяризация на сърцето (QT интервал). Въпреки това, при едно *in vivo* проучване с единична доза при маймуни, не са наблюдавани промени в QT интервала или формата на ЕКГ вълните.

Дазатиниб не е мутагенен при *in vitro* тестове с бактериални клетки (тест на Ames) и не е показал генотоксичност при *in vivo* микронуклеарен тест върху плъхове. Дазатиниб е кластогенен *in vitro* при дялящи се овариални клетки от китайски хамстер (CHO).

Дазатиниб не повлиява фертилитета при мъжките или женските животни при конвенционално проучване по отношение на фертилитета и ранната ембриогенеза при плъхове, но индуцира леталитет на ембриона при дози, които се доближават до клиничната експозиция при хора. При проучвания за ембриофеталното развитие, дазатиниб също води до леталитет на ембриона, свързан с намаление на броя на малките при плъхове, както и изменения на скелета на фетуса, както при плъхове, така и при зайци. Тези ефекти настъпват при дози, които не водят до токсичност за майката, което показва, че дазатиниб притежава селективна токсичност по отношение на репродукцията от имплантирането до завършване на органогенезата.

При мишки, дазатиниб предизвиква имunosупресия, която е дозозависима и се овладява ефективно чрез намаляване на дозата и/или промени в схемата на прилагане. Дазатиниб притежава фототоксичен потенциал при *in vitro* тест за фототоксичност върху миши фибробласти с поглъщане на неутрално червено. Счита се, че дазатиниб не е фототоксичен *in vivo* след еднократно перорално приложение при голи мишки от женски пол при експозиции до 3 пъти по-високи от експозицията при хора след прилагане на препоръчителната терапевтичната доза (въз основа на AUC).

В двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове са прилагани перорални дози дазатиниб от 0,3, 1 и 3 mg/kg/ден. Най-високата доза води до ниво на плазмена експозиция (AUC) по принцип еквивалентно на тази при човек, която би се получила в препоръчителния дозов интервал за начални дневни дози от 100 mg до 140 mg. Отбелязано е статистически значимо увеличение в общата честота на сквамозоклетъчен карцином и папиломи на матката и



маточната шийка при женски екземпляри, на които са прилагани високи дози и на аденом на простатата при мъжки екземпляри, на които са прилагани ниски дози. Не е известна приложимостта на находките от проучването за канцерогенност, проведено върху плъхове за хората.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460(i))

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Триацетин (E1518)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Бутилка: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Бутилката да се съхранява плътно затворена. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

OPA/Al/PVC/Алуминиеви блистери.

Опаковки: по 30 и по 60 филмирани таблетки в блистери или 56 x 1 и 60 x 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единична доза.

Високоплътностни полиетиленови (HDPE) бутилки, съдържащи сушител силикагел и затворени с полипропиленова (PP) защитена от деца капачка.

Видове опаковки: по 60 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Филмираните таблетки се състоят от ядро на таблетката, обвито с филмово покритие за предпазване на медицинските специалисти от експозиция с активното вещество. Въпреки това медицинските специалисти трябва да носят подходящи ръкавици за еднократна употреба.



предназначени за работа с химиотерапевтични продукти, за да се сведе до минимум рискът от контакт с кожата, в случай че филмираните таблетки бъдат непреднамерено разтрошени или счупени.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20190079

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 април 2019 г.  
Дата на последно подновяване:

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

