

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дазатиниб Зентива 50 mg филмирани таблетки
Dasatinib Zentiva 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg дазатиниб (dasatinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 69 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели до почти бели, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки с дължина приблизително 11,0 mm и ширина приблизително 6,0 mm с вдлъбнато релефно означение "D7SB" от едната страна и "50" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дазатиниб Зентива е показан за лечение на възрастни пациенти с:

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

Дазатиниб Зентива е показан за лечение на педиатрични пациенти с:

- Новодиагностицирана Ph+ ХМЛ в хронична фаза (Ph+ CML-CP) или Ph+ CML-CP, резистентна на или с непоносимост към предишна терапия, включваща иматиниб.
- Новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ в комбинация с химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато 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. №	20190247
Разрешение №	05-03-2024
BG/MA/MP -	67791
Одобрение №	



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+ CML-CP и Ph+ ОЛЛ)

Дозировката при деца и юноши е на база телесно тегло (вж. Таблица 1). Дазатиниб се прилага перорално веднъж дневно под формата на дазатиниб филмирани таблетки или дазатиниб прах за перорална суспензия. Дозата трябва да се преизчислява всеки 3 месеца или по-често, ако е необходимо, на база промяна в телесното тегло. Таблетната форма не се препоръчва за пациенти с тегло под 10 kg; при тези пациенти трябва да се използва прах за перорална суспензия. Увеличаване или намаляване на дозата се препоръчва въз основа на повлияването на пациента и поносимостта. Липсва опит с употребата на Дазатиниб Зентива при деца на възраст под 1 година.

Дазатиниб филмирани таблетки и дазатиниб прах за перорална суспензия не са биоеквивалентни. Пациентите, които са способни да преглъщат таблетки и желаят да преминат от дазатиниб прах за перорална суспензия към дазатиниб таблетки или пациенти, които не могат да преглъщат таблетки и които желаят да преминат от таблетки към перорална суспензия, могат да го направят, стига да се спазват препоръките за прилагане за съответната лекарствена форма.

Препоръчителната начална дневна дозировка за Дазатиниб Зентива таблетки при пациенти е представена в Таблица 1.

Таблица 1: Дозировка за Дазатиниб Зентива таблетки при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP или Ph+ ОЛЛ

<i>Телесно тегло (kg)^a</i>	<i>Дневна доза (mg)</i>
10 до под 20 kg	40 mg
20 до под 30 kg	60 mg
30 до под 45 kg	70 mg
най-малко 45 kg	100 mg

^aТаблетната форма не се препоръчва за пациенти с тегло под 10 kg; при тези пациенти трябва да се използва прах за перорална суспензия.

Продължителност на лечението

В клинични изпитвания лечението с дазатиниб при възрастни с Ph+ CML-CP, напреднала миелоидна или лимфоидна бластна фаза (напреднала фаза) CML или Ph+ ОЛЛ и педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP 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 2 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 препоръчаната доза, Дазатиниб Зентива се предлага под формата на филмирани таблетки от 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg и 140 mg. Увеличаване или намаляване на дозата се препоръчва въз основа на повлияването на пациента и поносимостта.

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 Ph+ ОЛЛ) е било позволено при пациенти, при които не е бил постигнат хематологичен или цитогенетичен отговор при препоръчителната начална доза.

Следните повишения на дозата показани в Таблица 2 се препоръчват при педиатрични пациенти с Ph+CML-CP, при които не е постигнат хематологичен, цитогенетичен и молекулярен отговор в препоръчителните времеви точки съгласно настоящите стандарти на лечение и които понасят лечението.

Таблица 2: Повишаване на дозата при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP

<i>Доза (максимална дневна доза)</i>		
	Начална доза	Повишаване на дозата
Таблетки	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Повишаване на дозата на се препоръчва при педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ, тъй като при тези пациенти дазатиниб се прилага в комбинация с химиотерапия.

Промяна на дозата поради нежелани реакции

Миелосупресия

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

Препоръките за промяна на дозата при възрастни са обобщени в Таблица 3 и при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP в Таблица 4. Препоръките за педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ, лекувани в комбинация с химиотерапия, са в отделен параграф, след таблиците.

Таблица 3: Промяна на дозата при неутропения и тромбоцитопения при възрастни

Възрастни с ХМЛ в хронична фаза (начална доза 100 mg веднъж дневно)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	1. Спиране на лечението до ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l и тромбоцити ≥ 50 x 10⁹/l. 2. Възобновяване на лечението с първоначалната доза. 3. Ако тромбоцитите са < 25 x 10⁹/l и/или отново е налице ANC < 0,5 x 10⁹/l за > 7 дни, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с по-ниска доза от 80 mg веднъж дневно за втори епизод. За третия епизод, намалете още дозата до 50 mg веднъж дневно (за новодиагностицирани пациенти) или прекратете (за пациенти с резистентност или непоносимост към предишното лечение, включващо иматиниб).
---	---	---



Възрастни с ХМЛ в напреднала или бластна фаза и Ph+ ОЛЛ (начална доза 140 mg веднъж дневно)	ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	1 Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костномозъчен аспират или биопсия). 2 Ако цитопенията не е свързана с левкемията, спрете лечението до достигането на ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l и тромбоцити ≥ 20 x 10⁹/l и възобновете терапията с първоначалната доза. 3 При появила се отново цитопения, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с по-ниска доза от 100 mg веднъж дневно (втори епизод) или 80 mg веднъж дневно (трети епизод). 4 Ако цитопенията е свързана с левкемията, обмислете повишаване на дозата до 180 mg веднъж дневно.
---	---	--

ANC: абсолютен брой на неутрофилите

Таблица 4: Промяна на дозата при неутропения и тромбоцитопения при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP

	Доза (максимална дневна доза)		
	Първоначал на доза	Понижение на дозата с 1 ниво	Понижение на дозата с 2 нива
	Таблетки		
1. Ако цитопенията персистира повече от 3 седмици, проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костномозъчна аспирация или биопсия).	40 mg	20 mg	*
	60 mg	40 mg	20 mg
	70 mg	60 mg	50 mg
	100 mg	80 mg	70 mg
2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, спрете лечението до достигането на ANC ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l и тромбоцити ≥ 75 x 10 ⁹ /l и възобновете терапията с първоначалната доза или с понижена доза.			
3. При рекурентна цитопения, повторете костномозъчната аспирация/биопсия и възобновете терапията с понижена доза.			

ANC: абсолютен брой на неутрофилите

*не е налична таблетна форма с по ниска доза

При педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP, в случай на рекурентна неутропения или тромбоцитопения степен ≥ 3 по време на пълен хематологичен отговор (CNR) трябва да се прекъсне приложението на Дазатиниб Зентива и в следствие може да се възобнови в по-ниска доза. Дозата трябва временно да се намали, ако е необходимо, при средни степени на отговор към заболяването и цитопения.



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 Зентива трябва да се спре и да се възобнови при същото дозово ниво след започване на следващия блок на лечението. Ако неутропенията и/или тромбоцитопенията персистират 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 Зентива 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 Зентива.

Нехематологични нежелани реакции

При развитие на умерена, степен 2, нехематологична нежелана реакция при дазатиниб, лечението трябва да се преустанови до отминаване на нежеланата реакция или връщане до изходното ниво. Лечението трябва да се възобнови със същата доза, ако събитието се проявява за първи път и дозата трябва да се намали, ако това е повтаряща се нежелана реакция. При развитие на тежка, степен 3 или 4, нехематологична нежелана реакция при дазатиниб, лечението трябва да се преустанови до отминаване на нежеланата реакция. След това, лечението може да бъде съответно възобновено с по-ниска доза в зависимост от първоначалната тежест на нежеланата реакция. При пациенти с ХМЛ в хронична фаза, които получават 100 mg веднъж дневно, се препоръчва намаляване на дозата до 80 mg веднъж дневно и при необходимост, допълнително намаляване на дозата от 80 mg веднъж дневно до 50 mg веднъж дневно. При пациенти с ХМЛ в напреднала фаза или Ph+ ОЛЛ, които получават 140 mg веднъж дневно, се препоръчва намаляване на дозата до 100 mg веднъж дневно и при необходимост, допълнително намаляване на дозата от 100 mg веднъж дневно до 50 mg веднъж дневно. При CML-CP педиатрични пациенти с нехематологични нежелани реакции, трябва да се следват описаните по-горе препоръчителни за хематологични нежелани реакции понижения на дозата. При педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ с нехематологични нежелани реакции, ако е необходимо, дозата трябва да се намали с 1 ниво, в съответствие с препоръките за намаляване на дозата при хематологични нежелани реакции, описани по-горе.

Плеврален излив

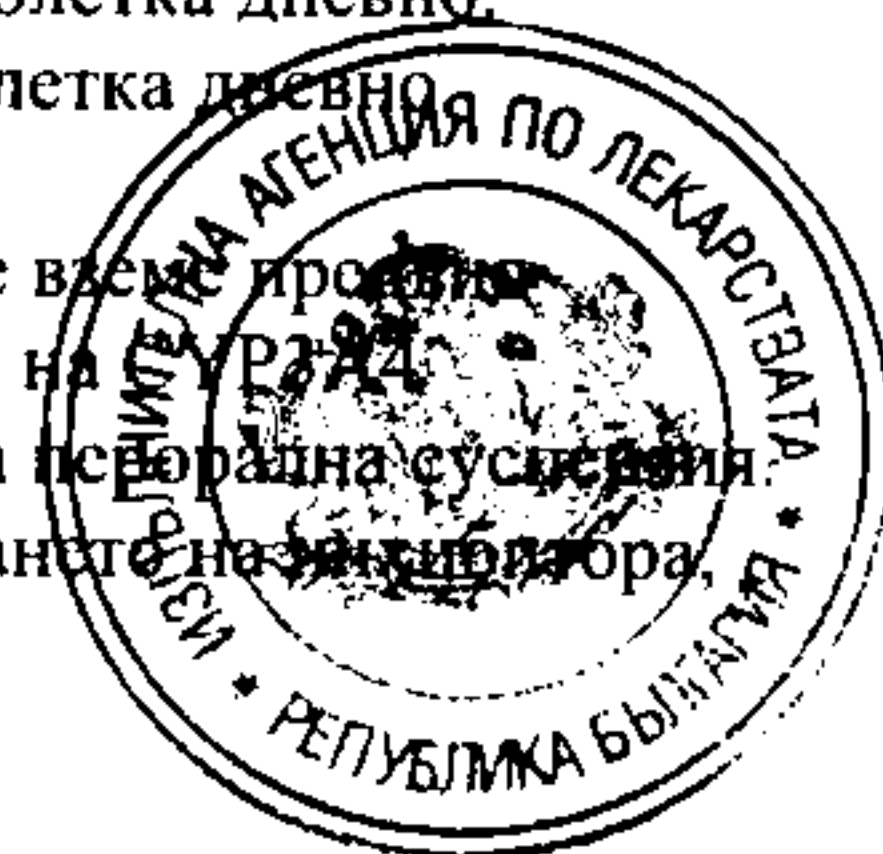
При диагностициране на плеврален излив лечението с дазатиниб трябва да се преустанови, докато пациентът бъде прегледан, стане асимптоматичен или се върне към изходно ниво. Ако приблизително в рамките на 1 седмица не се наблюдава подобрение при епизода, трябва да се обмисли възможност за прилагане на лечебен курс с диуретици или кортикостероиди, или с двете едновременно (вж. точки 4.4 и 4.8). След отзвучаване на първия епизод, трябва да се обмисли повторното приложение на дазатиниб на същото дозово ниво. След отзвучаване на последващ епизод, дазатиниб трябва да се приложи отново на 1 дозово ниво по-ниско. След отзвучаването на тежък (степен 3 или 4) епизод, лечението може да бъде съответно възобновено с намалена 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 Зентива 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 Зентива трябва да се прилага със силен инхибитор на CYP3A4, да се вземе предвид намаляване на дозата до:

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

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



Тези намалени дози дазатиниб се предвижда да коригират площта под кривата (AUC) до границите, наблюдавани без CYP3A4 инхибитори. Липсват обаче клинични данни за тези корекции на дозата при пациенти, получаващи силни инхибитори на CYP3A4. Ако дазатиниб не се понася след намаляване на дозата, трябва да се прекрати приложението на силния инхибитор на CYP3A4 или да се прекъсне приема на дазатиниб, 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.

Специални популации

Старческа възраст

Не са наблюдавани клинично значими, свързани с възрастта, фармакокинетични различия при тези пациенти. Не са необходими конкретни препоръки по отношение на дозирането при хора в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

Пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане могат да присмат препоръчаната начална доза. Все пак Дазатиниб Зентива трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани клинични изпитвания с дазатиниб при пациенти с понижена бъбречна функция (изпитванията при пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ са изключвали пациенти с концентрация на серумния креатинин > 3 пъти над горната граница на нормата, и 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 Зентива трябва да се приема перорално.

Филмираните таблетки не трябва да се разчупват, режат или дъвчат, те трябва да се гълтат цели за да се осигури правилното дозиране и да се намали риска от експозиция на кожата.

Филмираните таблетки не трябва да се диспергират тъй като експозицията при пациентите, приемащи диспергирана таблетка е по-ниска, отколкото при прием на цяла таблетка. Дазатиниб прах за перорална суспензия е подходящ също и за педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP и Ph+ ОЛЛ и възрастни пациенти с CML-CP, които не могат да преглъщат таблетки.

Дазатиниб Зентива може да се приема със или без храна и трябва да се приема по едно и също време сутрин или вечер (вж. точка 5.2). Дазатиниб Зентива 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 P450 (CYP) 3A4. Ето защо, съществува потенциална възможност за взаимодействие с други едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират главно чрез или модулират активността на CYP3A4 (вж. точка 4.5).



Съпътстващата употреба на дазатиниб и лекарствени продукти или вещества, които са потенциални инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, ритонавир, телитромицин, сок от грейпфрут) може да повиши експозицията на дазатиниб. Съпътстващата употреба на дазатиниб и лекарствени продукти, които са мощни инхибитори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на дазатиниб и лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или билкови препарати, съдържащи *Hypericum perforatum*, известен също като жълт кантарион) може значително да намали експозицията на дазатиниб, което повишава потенциалния риск от терапевтичен неуспех. Ето защо, при пациентите присмащи дазатиниб, за едновременно приложение трябва да бъдат избирани алтернативни лекарствени продукти с по-малък индукционен потенциал по отношение на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

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

Съпътстващата употреба на дазатиниб и хистамин-2 (H₂) антагонист (напр. фамотидин), инхибитор на протонната помпа (напр. омепразол) или алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид, може да намали експозицията на дазатиниб. Ето защо, H₂-антагонистите и инхибиторите на протонната помпа не се препоръчват, 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 присмат препоръчаната начална доза (вж. точка 5.2). Поради ограниченията на това клинично проучване се препоръчва повишено внимание при приложението на дазатиниб при пациенти с чернодробно увреждане.

Важни нежелани реакции

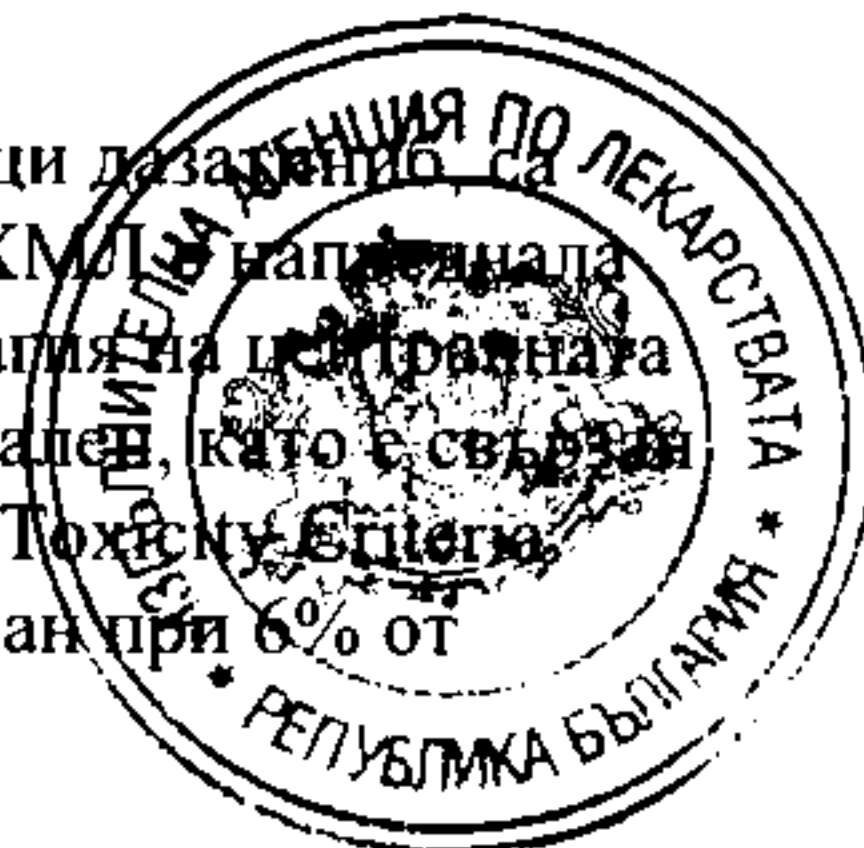
Миелосупресия

Лечението с дазатиниб е свързано с анемия, неутропения и тромбоцитопения. Появата им настъпва по-рано и с по-висока честота при пациенти с хронична миелоидна левкемия ХМЛ в напреднала фаза или Ph⁺ ОЛЛ, в сравнение с тези с хронична фаза на ХМЛ. Пълна кръвна картина (ПКК) трябва да се прави 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⁺ ОЛЛ лекувани с монотерапия с дазатиниб. При възрастни и педиатрични пациенти с ХМЛ в хронична фаза, пълна кръвна картина трябва да се прави на всеки 2 седмици за 12 седмици, след това на всеки 3 месеца или както е клинично показано. При педиатрични пациенти с Ph⁺ ОЛЛ, лекувани с дазатиниб в комбинация с химиотерапия, ПКК трябва да се проследява преди началото на всеки блок химиотерапия и както е клинично показано. По време на консолидиращите блокове на химиотерапията, ПКК трябва да се прави на всеки 2 дни до възстановяване (вж. точки 4.2 и 4.8).

Миелосупресията обикновено е обратима и се овладява с помощта на временно преустановяване на приема на дазатиниб или чрез редуциране на дозата.

Кървене

При пациенти с ХМЛ в хронична фаза (n=548), 5 пациенти (1%) получаващи дазатиниб, са имали хеморагия степен 3 или 4. В клинични проучвания при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза, получаващи препоръчителната доза дазатиниб (n=304), тежка хеморагия на централната нервна система (ЦНС) се среща при 1% от пациентите. 1 от случаите е фатален, като е свързан с тромбоцитопения степен 4 по „Общи критерии за токсичност“ (Common Toxicity Criteria (CTC)). Кървоизлив от стомашно-чревния тракт степен 3 или 4 е наблюдаван при 6% от



пациентите с ХМЛ в напреднала фаза и обикновено изисква прекъсване на лечението и трансфузия. Други кръвоизливи степен 3 или 4 са наблюдавани при 2% от пациентите с ХМЛ в напреднала фаза. Повечето от нежеланите реакции, свързани с кървене, при тези пациенти са типично свързани с тромбоцитопения степен 3 или 4 (вж. точка 4.8). Освен това, резултатите от оценката на тромбоцитите *in vitro* и *in vivo* показват, че лечението със дазатиниб обратимо засяга активацията на тромбоцитите.

Необходимо е повишено внимание, в случай че пациентите се нуждаят от 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, се съобщава за задържане на течности степен 3 или 4 при 13 пациенти (5%) в групата на лечение с дазатиниб и при 2 пациенти (1%) в групата на лечение с иматиниб след минимум 60 месеца проследяване (вж. точка 4.8). От всички пациенти с ХМЛ в хронична фаза, лекувани с дазатиниб, тежко задържане на течности настъпва при 32 пациенти (6%), получаващи препоръчителната доза дазатиниб (n=548). В клинични проучвания при пациенти с ХМЛ или с Ph+ ОЛЛ в напреднала фаза, получаващи препоръчителната доза дазатиниб (n=304), се съобщава за задържане на течности степен 3 или 4 при 8% от пациентите, включително плеврален и перикарден излив степен 3 или 4, съобщаван съответно при 7% и 1% от пациентите. При тези пациенти, белодробен оток степен 3 или 4 и белодробна хипертония са съобщени поотделно при 1% от пациентите.

Пациенти, развиващи симптоми, подсказващи плеврален излив, като диспнея или суха кашлица, трябва да бъдат изследвани с помощта на рентгенография на гръдния кош. Плеврален излив степен 3 или 4 може да изисква 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). Пациентите на възраст 65 години и повече са по-склонни към събития, свързани с 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)

БАХ (прекапилярна белодробна артериална хипертония, потвърдена с дясна сърдечна катетеризация) е докладвана във връзка с лечение с дазатиниб (вж. точка 4.8). В тези случаи, БАХ е докладвана след започване на терапия с дазатиниб, включително и след повече от 1 година лечение.

Пациентите трябва да бъдат оценени за признаци и симптоми, свързани с основно кардиопулмонално заболяване, преди да започнат терапия с дазатиниб. При започване на терапия на всеки пациент със симптоми на сърдечно заболяване трябва да бъде направена ехокардиография и да се обмисли такава при пациенти с рискови фактори за сърдечно или пулмонално заболяване. Пациентите, които развият диспнея и умора след започване на терапия с дазатиниб, трябва да бъдат оценени 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 намалена или терапията да се прекъсне по време на това оценяване. Ако не се намери обяснение или ако няма подобрение при намаляване на дозата или при нейното прекъсване, трябва да се обмисли диагнозата БАХ. Диагностичният подход трябва да следва стандарта за лечение. При потвърждаване на БАХ, приемът на дазатиниб трябва да бъде окончателно преустановен.

Проследяването трябва да се осъществи в съответствие със стандарта за лечение. Наблюдавани са подобрения в хемодинамичните и клиничните параметри при пациенти с БАХ, лекувани с дазатиниб, след спиране на терапията.



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 и 258 лекувани с иматиниб пациенти с минимум 60-месечно проследяване по време на изпитване фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, 1 пациент (< 1%) от всяка група е показал удължаване на QT интервала, което е докладвано 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. 1 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, получавали дазатиниб по време на клинични изпитвания, 15 (1%) са имали удължаване на QTc, съобщено като нежелана реакция. 21 от тези пациенти (1%) са имали QTcF > 500 msec.

Дазатиниб трябва да се прилага с внимание при пациентите с удължен QTc или такива, при които е възможна появата на удължаване на QTc. Това включва пациенти с хипокалиемия или хипомагнезиемия, пациенти със синдрома на вроден удължен QT интервал, пациенти, приемащи антиаритмични лекарствени продукти или други лекарства, които водят до удължаване на QT интервала, както и 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. Има съобщения за сърдечни нежелани реакции – застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция, перикарден излив, аритмии, палпитации, удължаване на QT интервала и инфаркт на миокарда (включително фатален), при пациенти, лекувани с дазатиниб. Нежеланите сърдечни събития 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, доказана исхемична болест на сърцето) трябва внимателно да бъдат наблюдавани за клинични признаци или симптоми, показателни за сърдечна дисфункция, например гръдна болка, задух и диафореза.

Ако тези клинични признаци или симптоми се развият, желателно е лекарите да преустановят приложението на дазатиниб и да обмислят необходимостта от алтернативно CML-специфична терапия. След отшумяване 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 намалена 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 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 Зентива, 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 хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с Дазатиниб Зентива, 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 с дазатиниб, при педиатрични пациенти с Ph+ CML в хронична фаза (Ph+ CML-CP) с непоносимост/резистентност към иматиниб и педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP без предходна терапия, след минимум 2 години терапия, се съобщава за свързани с терапията нежелани събития, свързани с растежа на костите и развитието при 6 (4,6%) пациенти, при един от които от висока степен (забавен растеж степен 3). Тези 6 случая включват случаи на забавена фузия на епифизите, остеопения, забавен растеж и гинекомастия (вж. точка 5.1). Трудно е да се интерпретират тези резултати в контекста на хронично заболяване като CML и е необходимо дългосрочно проследяване.

В педиатрични проучвания с дазатиниб в комбинация с химиотерапия при новодиагностицирани педиатрични пациенти с Ph+ 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 е наблюдавана тенденция към намаляване на очаквания ръст в същата степен, както се наблюдава при използването само на химиотерапия, без да се повлиява очакваното тегло и ИТМ и без връзка с хормонални аномалии или други лабораторни параметри. Препоръчва се проследяване на растежа и развитието на костите при педиатрични пациенти.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Всяка филмирана таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), 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. Съпътстващата 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 пациентите, приемащи дазатиниб, не се препоръчва системното 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, оценяващи взаимодействието на дазатиниб с други протеин-свързани лекарствени продукти. Потенциалът за изместване и неговата клинична значимост 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, който е 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 препарати, съдържащи *Nuregicum perforatum*, известен също като жълт кантарион) може също да повишат метаболизма и да понижат плазмените концентрации на дазатиниб. Ето защо не се препоръчва съпътстващата употреба на мощни CYP3A4 индуктори и дазатиниб. При пациентите, при които е показана употребата на рифампицин или други CYP3A4 индуктори, е необходимо приложението на 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; AUC на дазатиниб се очаква да намалее приблизително с 25% при съпътстващата употреба на дексаметазон, което не се очаква да има клинично значим ефект.

Хистамин-2 антагонисти и инхибитори на протонната помпа

Дългосрочното потискане на стомашната киселинна секреция с помощта на H₂ 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 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_{max} с 42%. Трябва да се обмисли заместването на H₂ антагонистите или инхибиторите на протонната помпа с антиациди при пациентите, на лечение с дазатиниб (вж. точка 4.4).

Антиациди

Неклиничните данни показват, че разтворимостта на дазатиниб е рН-зависима. При здрави индивиди, съпътстващата употреба на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид, с дазатиниб понижава AUC на единичната доза дазатиниб с 55%, а C_{max} 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

Съпътстващата употреба на дазатиниб и субстрат на CYP3A4 може да повиши експозицията на CYP3A4 субстрата. В клинично проучване при здрави индивиди, единичната доза 100 mg дазатиниб води до повишение на AUC и C_{max} на симвастатин, известен CYP3A4 субстрат, съответно с 20 и 37%. Не може да се изключи, че ефектът е по-продължителен след приемането на многократни дози дазатиниб. Ето защо, CYP3A4 субстрати за които е известно, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, безпридил 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 взаимодействията 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 на контрацепция по време на лечението.

Бременност

На базата на опита при хора се предполага, че дазатиниб причинява вродени малформации, включително дефекти на невралната тръба, както и че има фармакологични ефекти, които оказват вредно влияние върху плода, при приложение по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Дазатиниб Зентива не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с дазатиниб. В случай, че Дазатиниб Зентива се прилага 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.

Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението със Дазатиниб Зентива.

Фертилитет

При проучвания върху животни, фертилитетът на мъжки и женски плъхове не е засегнат от терапията с дазатиниб (вж. точка 5.3). Лекарите и другите медицински специалисти трябва да консултират пациентите от мъжки пол на подходяща възраст, за възможните ефекти на дазатиниб върху фертилитета и тази консултация може да включва обмисляне на съхраняване на сперма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дазатиниб Зентива има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че по време на лечението с дазатиниб, при тях може да се появят нежелани реакции, като замаяност или замъглено виждане. Ето защо е необходимо препоръчване на повишено внимание по време на шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Данните, описани по-долу, се отнасят до експозицията на Дазатиниб Зентива като монотерапия във всички дози, изпитвани в клинични проучвания (N=2 900), включващи 324 възрастни пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, 2 388 възрастни пациенти с ХМЛ или Ph+ ОЛЛ с резистентност или непоносимост към иматиниб и 188 педиатрични пациенти. Медианата на продължителност на терапията при 2 712 възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза ХМЛ в напреднала фаза или Ph+ ОЛЛ е 19,2 месеца (граница 0-93,2 месеца).

Медианата на продължителност на терапията в рандомизирано проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза е приблизително 60 месеца. Медианата на продължителност на терапията при 1 618 възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза е 60,9 месеца (граница 0-92,9 месеца). Медианата на продължителност на терапията при 1 094 възрастни пациенти с ХМЛ в напреднала фаза или Ph+ ОЛЛ е 6,2 месеца (граница 0-93,2 месеца). Сред 188-те пациенти в педиатрични проучвания, медианата на продължителност на терапията е 26,3 месеца (граница 0-99,6 месеца). В подгрупата от 130 пациенти с ХМЛ в



хронична фаза, лекувани с дазатиниб медианата на продължителност на терапията е 42,3 месеца (граница 0,1-99,6 месеца).

Мнозинството от пациентите, лекувани с дазатиниб, са получили нежелани реакции в някакъв момент. В общата популация от 2 712 възрастни пациенти, лекувани с дазатиниб, 520 (19%) са получили нежелани реакции, довели до прекъсване на терапията.

Обобщеният профил на безопасност на дазатиниб в педиатричната Ph+ CML-CP популация е подобен на този при възрастни, независимо от лекарствената форма, с изключение на несъобщени перикарден излив, плеврален излив, белодробен оток или белодробна хипертония при педиатричната популация. От 130-те лекувани с дазатиниб педиатрични пациенти с CML-CP, 2 (1,5%) са получили нежелани реакции, довели до прекъсване на терапията.

Списък на нежеланите реакции 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 се определят 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).

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Табличен преглед на нежеланите реакции

Инфекции и инфестации	
<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 вирус инфекция (включително цитомегаловирусна-CMV), ентероколитна инфекция, сепсис (включително нечести случаи с фатален изход)
<i>С неизвестна</i>	Реактивация на хепатит В
Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Много чести</i>	Миеелосупресия (включително анемия, неутропения, тромбоцитопения)
<i>Чести</i>	Фебрилна неутропения
<i>Нечести</i>	Лимфаденопатия, лимфопения
<i>Редки</i>	Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите
Нарушения на имунната система	
<i>Нечести</i>	Свърхчувствителност (включително еритема нодозум)
<i>Редки</i>	Анафилактичен шок
Нарушения на ендокринната система	
<i>Нечести</i>	Хипотиреоидизъм
<i>Редки</i>	Хипертиреоидизъм, тиреоидит
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Чести</i>	Нарушения на апетита ^a , хиперурикемия
<i>Нечести</i>	Тумор-лизис синдром, дехидратация, хипоалбуминемия, хиперхолестеролемия
<i>Редки</i>	Захарен диабет
Психични нарушения	
<i>Чести</i>	Депресия, безсъние
<i>Нечести</i>	Безпокойство, състояние на обърканост, афективна лабилност, намалено либидо
Нарушения на нервната система	
<i>Много чести</i>	Главоболие
<i>Чести</i>	Невропатия (включително периферна невропатия), замаяност, дисгезия, сомнолентност



<i>Нечести</i>	Кръвоизлив в ЦНС* ^б , синкоп, тремор, амнезия, нарушено равновесие
<i>Редки</i>	Цереброваскуларен инцидент, преходна исхемична атака, конвулсия, оптичен неврит, парализа на 7-я нерв, деменция, атаксия
Нарушения на очите	
<i>Чести</i>	Зрителни нарушения (включително нарушено зрение, замъглено зрение и намалена зрителна острота), сухота в очите
<i>Нечести</i>	Зрителни увреждания, конюнктивит, фотофобия, засилено сълзоотделяне
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Чести</i>	Тинитус
<i>Нечести</i>	Загуба на слуха, вертиго
Сърдечни нарушения	
<i>Чести</i>	Конгестивна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция* ^в , перикарден излив*, аритмия (включително тахикардия), палпитации
<i>Нечести</i>	Инфаркт на миокарда (включително с фатален изход)*, удължен QT интервал в електрокардиограма*, перикардит, камерна аритмия (включително камерна тахикардия), стенокардия, кардиомегалия, абнормна Т-вълна в електрокардиограма, повишени нива на тропонин
<i>Редки</i>	Белодробно сърце, миокардит, остър коронарен синдром, сърдечен арест, удължаване на PR интервала в електрокардиограма, исхемична болест на сърцето, плевроперикардит
<i>С неизвестна честота</i>	Предсърдно мъждене/предсърдно трептене
Съдови нарушения	
<i>Много чести</i>	Кръвоизлив* ^г
<i>Чести</i>	Хипертония, топли вълни
<i>Нечести</i>	Хипотония, тромбофлебит, тромбоза
<i>Редки</i>	Тромбоза на дълбоките вени, емболия, ливедо ретикуларис
<i>С неизвестна честота</i>	Тромботична микроангиопатия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Много чести</i>	Плеврален излив*, диспнея
<i>Чести</i>	Белодробен оток*, белодробна хипертония*, белодробна инфилтрация,
<i>Нечести</i>	Белодробна артериална хипертония, бронхоспазм, астма, хилоторакс*
<i>Редки</i>	Белодробна емболия, остър респираторен дистрес синдром
<i>С неизвестна честота</i>	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много чести</i>	Диария, повръщане, гадене, болка в корема
<i>Чести</i>	Стомашно-чревно кървене*, колит (включително неутропеничен колит), гастрит, мукозно възпаление (включително мукозит/стоматит), диспепсия, абдоминална дистензия, запек, нарушение на меките тъкани в устата
<i>Нечести</i>	Панкреатит (включително остър панкреатит), язва в горния отдел на стомашно-чревния 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>	Стомашно-чревен кръвоизлив с фатален изход*
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Нечести</i>	Хепатит, холецистит, холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Много чести</i>	Кожен обрив ^д
<i>Чести</i>	Алопеция, дерматит (включително екзема), пруритус, акне, уха
	кожа, уртикария, хиперхидроза



<i>Нечести</i>	Неутрофилна дерматоза, фоточувствителност, нарушение на пигментацията, паникулит, кожни язви, булозни състояния, нарушения на ноктите, синдром на палмаро-плантарна еритродисестезия, нарушение на окосмяването
<i>Редки</i>	Левкоцитокластен васкулит, кожна фиброза
<i>С неизвестна</i>	Синдром на Stevens-Johnson ^е
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Много чести</i>	Болка в мускулите и костите ^ж
<i>Чести</i>	Артралгия, миалгия, мускулна слабост, скованост в мускулите и ставите, мускулни спазми
<i>Нечести</i>	Рабдомиолиза, остеонекроза, мускулно възпаление, тендинит, артрит
<i>Редки</i>	Забавено свързване на епифизите, ^з забавен растеж ^з
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Нечести</i>	Бъбречно увреждане (включително бъбречна недостатъчност), често уриниране,
<i>С неизвестна</i>	Нефрозен синдром
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	
<i>Редки</i>	Аборт
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Нечести</i>	Гинекомастия, нарушение в менструацията
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Много чести</i>	Периферен оток ^и , умора, пирексия, оток на лицето ^и
<i>Чести</i>	Астения, болка, болка в гърдите, генерализиран едем ^ж , тръпки
<i>Нечести</i>	Неразположение, други повърхностни отоци ^и
<i>Редки</i>	Нарушение на походката
Изследвания	
<i>Чести</i>	Намаляване на теглото, увеличаване на теглото
<i>Нечести</i>	Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на гама-глутамилтрансферазата
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
<i>Чести</i>	Контузия

^а Включва намален апетит, ранно усещане за ситост, повишен апетит.

^б Включва кръвоизлив в централната нервна система, церебрален хематом, церебрален кръвоизлив, екстрадурален хематом, интракраниален кръвоизлив, хеморагичен инсулт, субарахноиден кръвоизлив, субдурален хематом и субдурален кръвоизлив.

^в Включва повишен мозъчен натриуретичен пептид, камерна дисфункция, левокамерна дисфункция, деснокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, хронична сърдечна недостатъчност, конгестивна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, конгестивна кардиомиопатия, дистолична дисфункция, намалена фракция на изтласкване и камерна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, деснокамерна недостатъчност и камерна хипокинезия.

^г Изключва стомашно-чревно кървене и кървене от ЦНС; тези нежелани реакции са изброени съответно към системно-органен клас "Стомашно-чревни нарушения" и системно-органен клас "Нарушения на нервната система".

^д Включва лекарствена ерупция, еритема, еритема мултиформе, еритроза, ексфолиативен обрив, генерализиран еритем, генитален обрив, топлинен обрив, милиуми, милиария, пустулозен псориазис, обрив, еритематозен обрив, фоликуларен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, пруритичен обрив, пустулозен обрив, везикулозен обрив, кожна ексфолиация, кожно дразнене, токсичен кожен обрив, везикулозен обрив и васкулитен обрив.

^е В постмаркетингови условия са съобщени отделни случаи на синдром на Stevens-Johnson. Не може да бъде установено дали тези кожно-лигавични нежелани реакции са пряко свързани с дазатиниб или със съпътстващ лекарствен продукт.

^ж Болка в мускулите и костите, съобщена по време на или след преустановяване на лечението.

^з Съобщават се като чести в педиатрични проучвания.

^и Гравитационен оток, локализиран оток, периферен оток.



- ii Конюнктивален оток, оток на окото, подуване на окото, оток на клепача, оток на лицето, оток на устните, макулен оток, оток на устата, оток на орбитата, оток на перiorбитата, подуване на лицето.
- * Претоварване с течности, задържане на течности, оток на гастроинтестиналния тракт, генерализиран оток, оток, дължащ се на сърдечно заболяване, перинефрален излив, оток след интервенция, висцерален оток.
- ii Подуване на гениталиите, оток на мястото на инцизията, генитален оток, оток на пениса, подуване на пениса, оток на скротума, подуване на кожата, подуване на тестисите, вулвовагинално подуване.
- * За допълнителни детайли, вижте точка "Описание на избрани нежелани реакции"

Описание на избрани нежелани реакции

Миелосупресия

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

Кървене

Свързани с лекарството нежелани реакции на кървене, вариращи от петехии и епистаксис до кървене от страна на стомашно-чревния тракт степен 3 или 4 и кръвоизлив в ЦНС, са съобщени при пациенти, присмащи дазатиниб (вж. точка 4.4).

Задържане на течности

Различни нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и перикарден излив със или без повърхностен оток, може да се опишат общо като "задържане на течности". В проучване при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза след минимум 60-месечно проследяване, нежелани 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 рецидивирани плеврални изливи. 17 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 4 и 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 ≥ 3 е 175 седмици (граница 114 и 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 намаляване на дозата. В допълнение, 34 (47%) са получили диуретици, 23 (32%) са получили кортикостероиди и 20 (27%) са получили както кортикостероиди, така и диуретици. 9 (12%) пациенти са подложени на терапевтична торакоцентеза. 6% от пациентите, лекувани с дазатиниб, са прекъснали терапията поради свързания с лекарството плеврален излив.

Плевралният излив не нарушава способността на пациентите да получат отговор. Въпреки прекъсване на приложението или коригиране на дозата, 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 и случаи на хилоторакс при пациенти с плеврален излив. Някои случаи на хилоторакс отзвучават след прекратяване, прекъсване на приема или намаляване на дозата дазатиниб, но повечето случаи изискват и допълнително лечение.

Белодробна артериална хипертония (БАХ)

БАХ (прекапилярна 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 1 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. Подобрения в хемодинамиката и клиничните параметри са наблюдавани 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, 1 пациент (< 1%) от лекуваните с дазатиниб 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, ЕКГ са били направени многократно на изходно ниво и по време на лечението в предварително определени времеви точки и са били разчетени централно за 865 пациенти получаващи дазатиниб 70 mg два пъти дневно. 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. 21 пациенти (1%) са имали QTcF > 500 msec (вж. точка 4.4).

Сърдечни нежелани реакции

Пациенти с рискови фактори или анамнеза за сърдечно заболяване трябва внимателно да бъдат наблюдавани за признаци или симптоми, показателни за сърдечна дисфункция, и трябва да бъдат съответно оценявани и лекувани (вж. точка 4.4).

Реактивация на хепатит В

Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или 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 с 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.



(граница 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: (ХМЛ в хронична фаза с непоносимост или резистентност към иматиниб)^a

	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
Предпочитан термин	Процент (%) пациенти					
Диария	27	2	28	2	28	2
Задържане на течности	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
Кървене						
Кървене от стомашно-чревния тракт	11	1	11	1	12	1
	2	1	2	1	2	1

^a Резултати от проучване фаза III за оптимизиране на дозата, съобщени при популацията с препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно (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 мислоидна 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^a

140 mg веднъж дневно n = 304		
	Всички степени Степен 3/4	Степен 3/4
Предпочитан термин	Процент (%) пациенти	
Диария	28	3
Задържане на течности	33	7
Повърхностен оток	15	< 1
Плеврален излив	20	6
Генерализиран оток	2	0
Застойна сърдечна недостатъчност /сърдечна дисфункция ^b	1	0
Перикарден излив	2	
Белодробен оток	1	
Кървене	23	
Кървене от стомашно-чревния тракт	8	



- ^a Резултати от проучване фаза III за оптимизиране на дозата, съобщени при популацията с препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно (n= 304) при 2-годишно крайно проследяване в рамките на проучването.
- ^b Включва камерна дисфункция, сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, застойна кардиомиопатия, диастолна дисфункция, намалена фракция на изтласкване и камерна недостатъчност.

Освен това има 2 проучвания с общо 161 педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ, при които дазатиниб се прилага в комбинация с химиотерапия. В основното проучване, 106 педиатрични пациенти получават дазатиниб в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане без прекъсване. В подкрепящо проучване с 55 педиатрични пациенти, 35 получават дазатиниб в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане с прекъсване (2 седмици на лечение, последвани от 1 до 2 седмици без лечение) и 20 пациенти получават дазатиниб в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане без прекъсване. При общо 126-те 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 Ph+ 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 2 педиатрични проучвания с честота $\geq 10\%$ 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 Ph+ ОЛЛ, лекувани с дазатиниб по схема на прилагане без прекъсване в комбинация с химиотерапия (N=126)^a

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

- ^a 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 намаляване 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 степен 3 или 4 миелосупресия е било 2,3%.

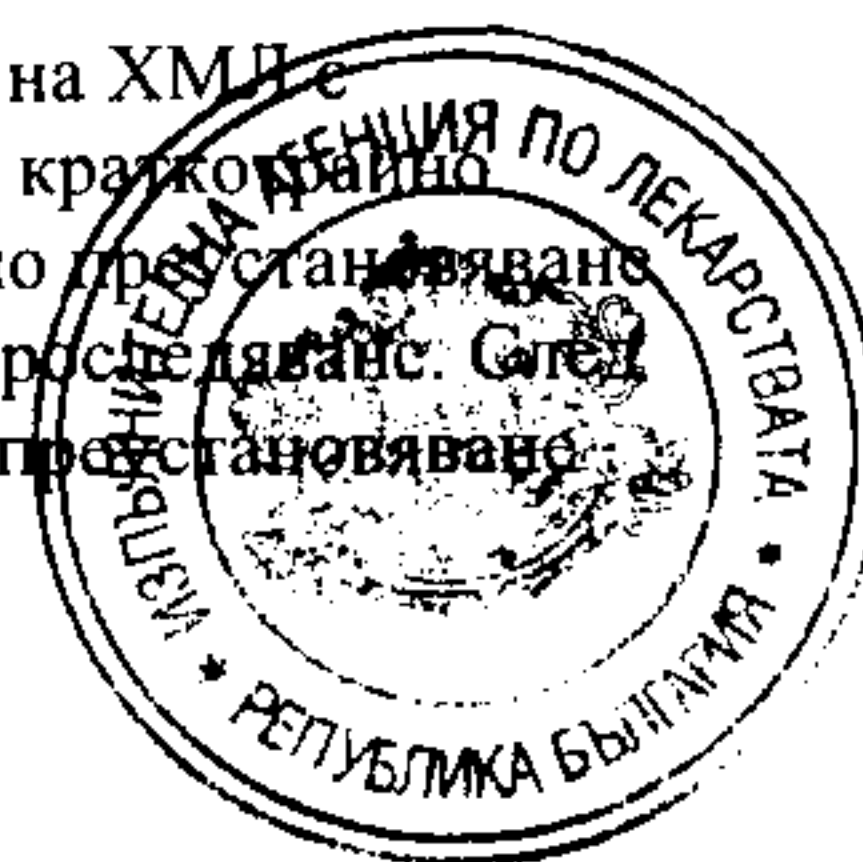


Таблица 8: СТС степени 3/4 лабораторни отклонения в хематологичните показатели от клинични проучвания при пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб^a

	Хронична фаза (n= 165) ^б	Напреднала фаза (n= 157) ^в	Миелоидна бластна фаза (n= 74) ^в	Лимфоидна бластна фаза и Ph+ ОЛЛ (n= 168) ^в
Процент (%) пациенти				
Хематологични показатели				
Неутропения	36	58	77	76
Тромбоцитопения	23	63	78	74
Анемия	13	47	74	44

^a 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.

^в 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 $\geq 65 < 80 \text{ g/l}$, степен 4 $< 65 \text{ g/l}$).

Кумулативната степен 3 или 4 цитопении 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 с мислосупресия степен 3 или 4, възстановяването обикновено настъпва след краткотрайно преустановяване на лечението и/или намаляване на дозата, като окончателно преустановяване на лечението е съобщавано при 5% от пациентите. Повече от пациентите продължават лечението без по-нататъшни данни за мислосупресия.

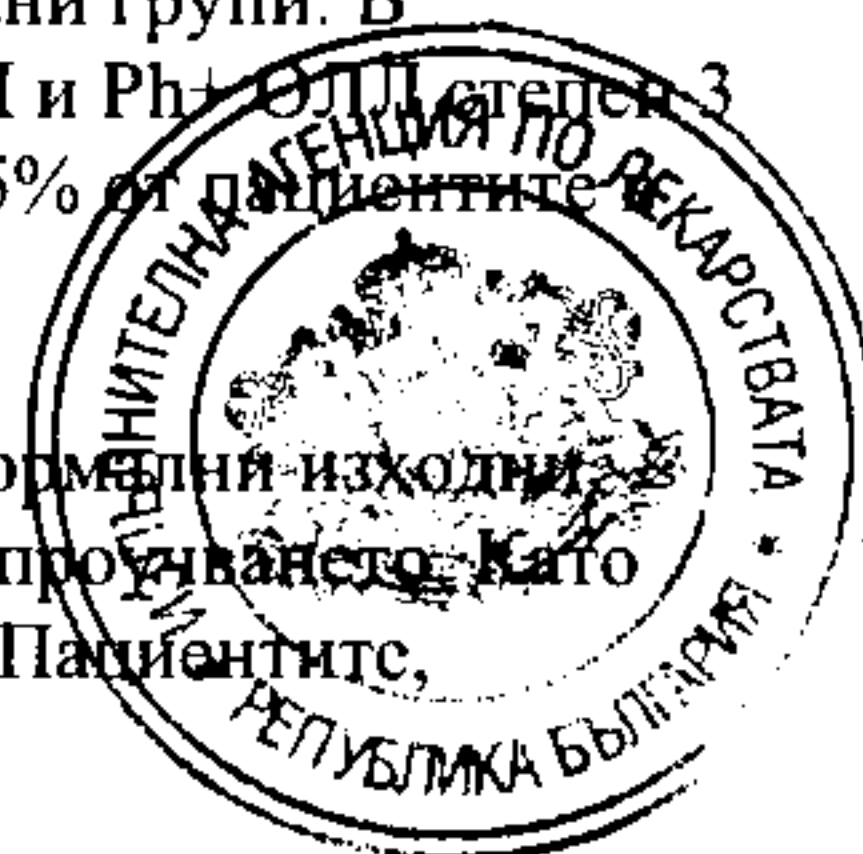
Биохимия

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

2-годишно проследяване

Степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или билирубина е съобщавано при 1% от пациентите в хронична фаза на ХМЛ (с резистентност или непоносимост към иматиниб), като оценката на данните показва повишение на честотата от порядъка на 1 до 7% от пациентите с напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ. Тези състояния обикновено се овладяват чрез понижение на дозата и прекъсване на лечението. В проучване фаза III за оптимизиране на дозата, при пациенти с хронична фаза ХМЛ, степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или билирубина се съобщава при $\leq 1\%$ от пациентите с подобна ниска честота в 4-те лекувани групи. В проучване фаза III за оптимизиране на дозата при напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или билирубина се съобщава при 1 до 5% от пациентите в терапевтичните групи.

Приблизително 5% от лекуваните с дазатиниб пациенти, които са били с нормални изходни нива, са имали 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 перорално добавяне на калций.

Степен 3 или 4 хипокалциемия, хипокалиемия и хипофосфатемия са били съобщени при пациенти с 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, приложен като монотерапия при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP е сравним с този при възрастни. Профилът на безопасност на дазатиниб, приложен в комбинация с химиотерапия при педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ е в съответствие с известния профил на безопасност на дазатиниб при възрастни и очакваните ефекти от химиотерапията, с изключение на по-ниската честота на плеврален излив при педиатричните пациенти в сравнение с възрастните.

В педиатричните ХМЛ проучвания, честотата на отклоненията в лабораторните показатели съответства на известния профил на лабораторните показатели при възрастни.

При педиатричните ОЛЛ проучвания, честотата на отклоненията в лабораторните показатели съответства на известния профил на лабораторните показатели при възрастни за пациент с остра левкемия, който получава основна химиотерапевтична схема на прилагане.

Специални популации

Макар че профилът на безопасност на дазатиниб при пациенти в старческа възраст е сходен с този при по-младата популация, при пациентите на и над 65 години съществува по-голяма вероятност за развитие на често съобщаваните нежелани реакции като умора, плеврален излив, диспнея, кашлица, кървене от долната част на стомашно-чревния тракт и смущения в апетита, по-вероятно е да получат по-рядко съобщавани нежелани реакции като раздуване на корема, замаяност, перикарден излив, конгестивна сърдечна недостатъчност и намаляване на телното 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.: +35 928903417, уебсайт: 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 1 седмица е докладвано при 2-ма пациенти, като и при двамата се наблюдава значително понижаване на броя на тромбоцитите. Тъй като дазатиниб е свързан с миелосупресия степен 3 или 4 (вж. точка 4.4), пациентите които приемат повече от препоръчаната доза, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за миелосупресия, като им бъде проведено подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори; АТС код: L01EA02.

Фармакодинамика



Дазатиниб инхибира активността на BCR-ABL киназата и принадлежащите към семейството на SRC кинази, заедно с множество други определени онкогенни кинази, включително c-KIT, ефрин (EPH) рецепторните кинази и PDGF β рецептора. Дазатиниб е мощен, субнаномоларен инхибитор на BCR-ABL киназата с активност при концентрация 0,6 – 0,8 nM. Той се свързва, както с неактивираната, така и с активираната 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 множествена (лекарствена) резистентност 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 обострянето 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.

Клинични ефикасност и безопасност

По време на изпитване фаза I, хематологичен и цитогенетичен отговор е наблюдаван при всички фази на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ при първоначалното лечение при 84 пациенти, продължило до 27 месеца. Отговорите са били устойчиви при 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, резистентни или с непоносимост към иматиниб, са проведени 4 неконтролирани, отворени клинични изпитвания фаза II с едно рамо. 1 рандомизирано, несравнително изпитване е било проведено при пациенти в хронична фаза, при които е бил налице неуспех от 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 2 рандомизирани, отворени, фаза III изпитвания за оценка на ефикасността на дазатиниб, прилаган веднъж дневно, в сравнение с дазатиниб, прилаган два пъти дневно. Освен това е проведено 1 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 били подложени на оценка в клинични изпитвания; от тях 23% са били ≥ 65 годишна възраст, а 5% са били ≥ 75 години.

Хронична фаза ХМЛ - новодиагностицирана

Проведено е международно отворено, многоцентрово, рандомизирано, сравнително фаза III изпитване при възрастни пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ. Пациентите са били рандомизирани да получават или дазатиниб 100 mg веднъж дневно или иматиниб 400 mg веднъж дневно. Първичната крайна точка е била степента на потвърден 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, преживяемост без прогресия (Progression-Free Survival, PFS) и обща преживяемост (Overall survival, OS). Други резултати за ефикасност включват

CCyR и пълен молекулярен отговор (complete molecular response, CMR). Проучването продължава.

Общо 519 пациенти са били рандомизирани в групи на лечение: 259 на лечение с дазатиниб и 260 с иматиниб. Изходните данни са били балансирани между 2-те групи на лечение по отношение на възрастта (медианата на възрастта е била 46 години за групата на дазатиниб и 49 години за групата на иматиниб със съответно 10% и 11% пациенти на и над 65 годишна възраст), 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 било 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 най-малко 12 месеца, 85% от пациентите рандомизирани в групата за лечение с дазатиниб и 81% от пациентите рандомизирани на лечение с иматиниб, все още са били на лечение от първа линия.

3% от лекуваните с дазатиниб и 5% от лекуваните с иматиниб пациенти са преустановили лечението 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, са продължавали лечението от първа линия. 11% от лекуваните с дазатиниб и 14% от лекуваните с иматиниб пациенти са преустановили лечението в рамките на 60 месеца поради прогресиране на заболяването.

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 9. Статистически значимо по-голям процент пациенти в групата с дазатиниб са постигнали CCyR в сравнение с пациентите в групата на иматиниб през първите 12 месеца от лечението. Ефикасността на дазатиниб се доказва последователно при различни подгрупи, формирани по отношение на възраст, пол и изходно ниво за Hasford скор.

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

	Дазатиниб N=259	Иматиниб n=260	р-стойност
Отговор (95% доверителен интервал)			
Цитогенетичен отговор			
за 12 месеца			
cCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4–89,4)	73,5% (67,7–78,7)	—
за 24 месеца			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
за 36 месеца			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	
CCyR ^b	88,0%	83,5%	
за 48 месеца			
	82,6%	78,5%	



cCCyR ^a	87,6%	83,8%	—
CCyR ^b			
за 60 месеца	83,0%	78,5%	—
cCCyR ^a	88,0%	83,8%	—
CCyR ^b			
Голям молекулярен отговор^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	69,1% (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



Коефициент на риск (HR) за 12 месеца (99,99% CI)		
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
за 24 месеца (95% CI)		
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)	—
за 36 месеца (95% CI)		
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)	—
за 48 месеца (95% CI)		
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)	—
за 60 месеца (95% CI)		
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

^a Потвърденият пълен цитогенетичен отговор (cCCyR) се определя като отговор, отчетен в 2 последователни момента (през интервал от най-малко 28 дни).

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

^v 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.

* Коригирано за Hasford Score и посочената статистическа значимост при предварително определено номинално ниво на значимост

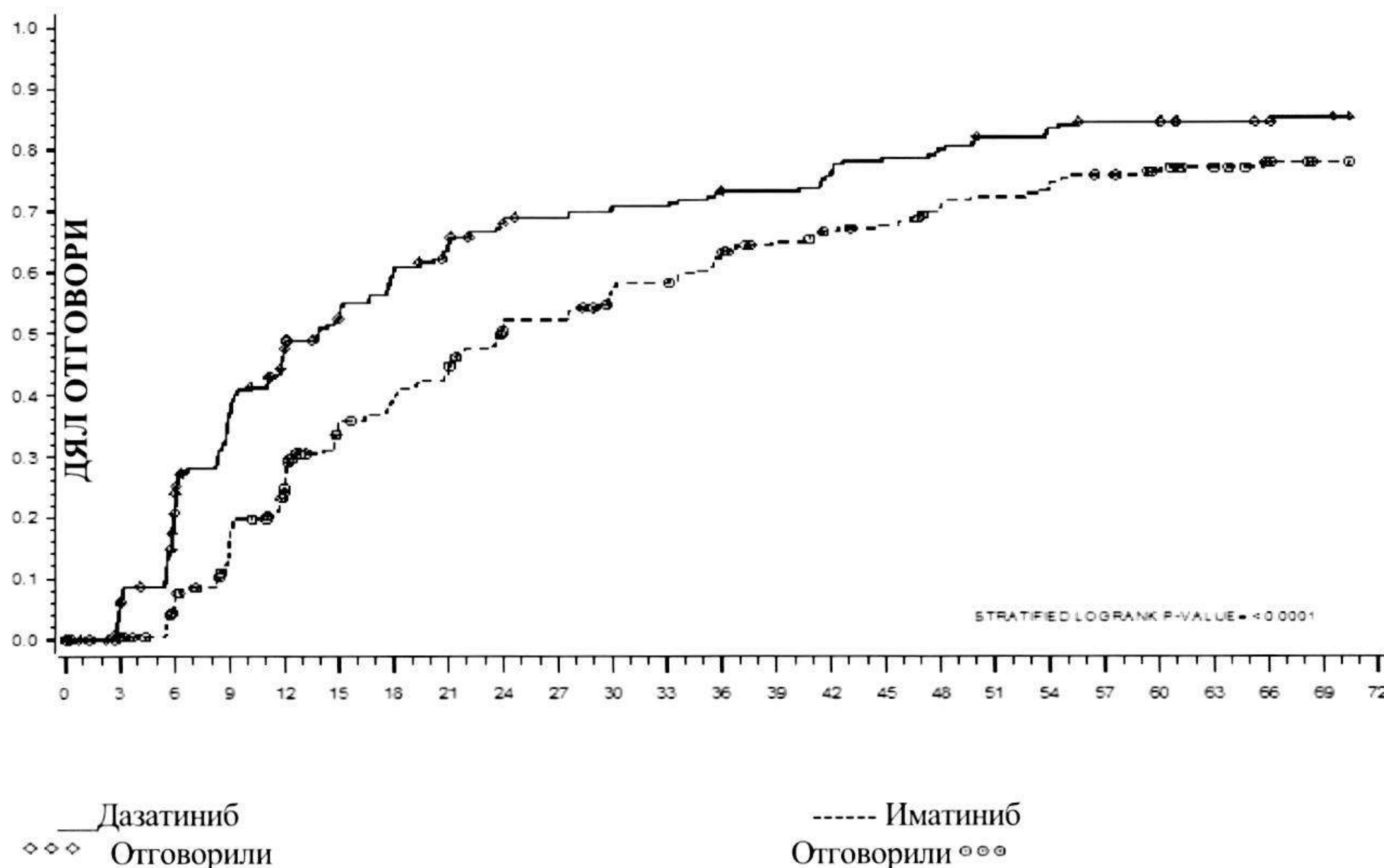
CI: доверителен интервал

След 60 месеца проследяване, медианата на времето до cCCyR е било 3,1 месеца в групата със 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 15,0 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.



Фигура1: Оценка по Kaplan-Meier на времето до голям молекулярен отговор (MMR)



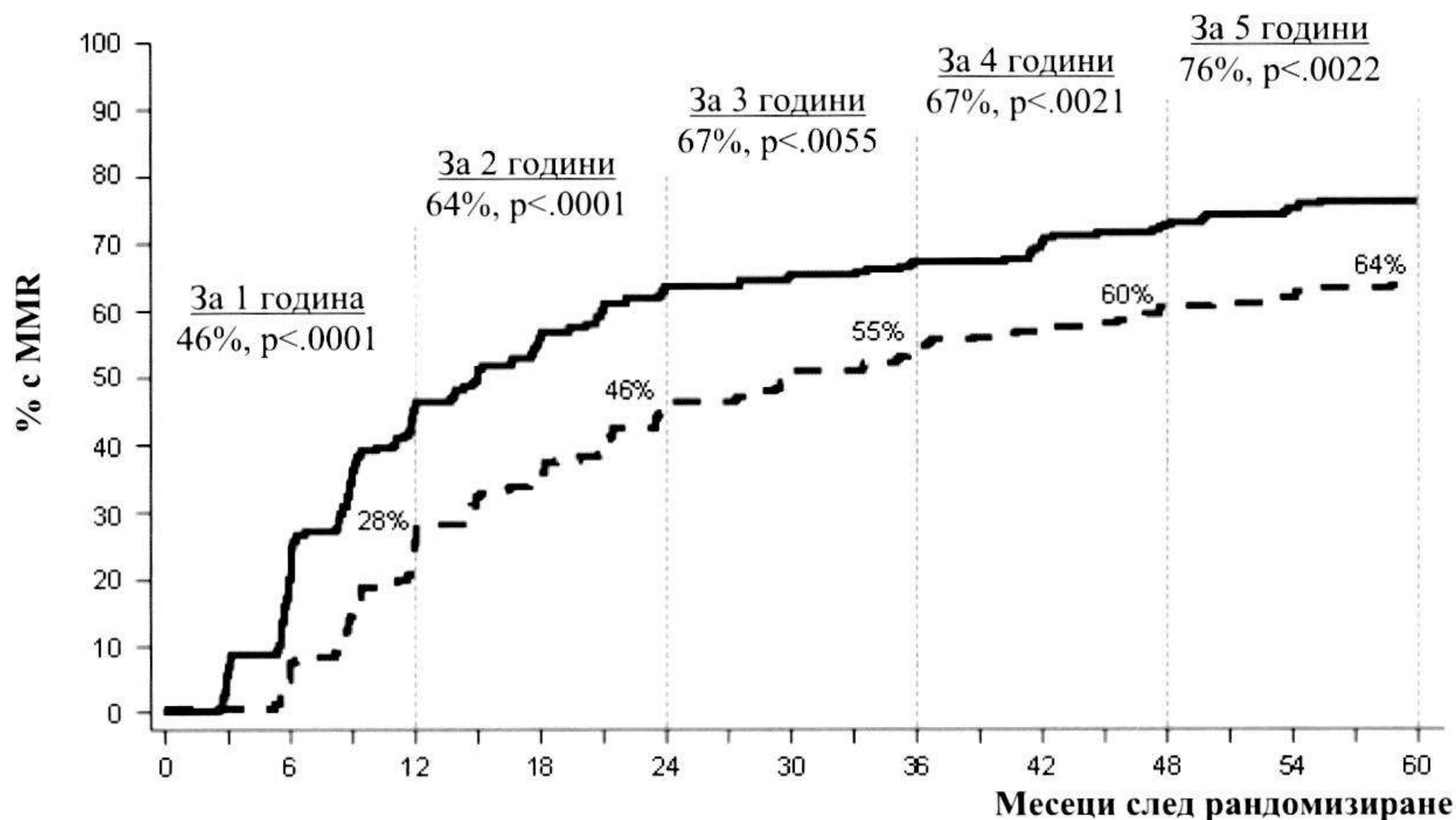
ГРУПА	# ОТГОВОРИЛИ / # РАНДОМИЗИРАНИ	КОЕФИЦИЕНТ НА РИСК (95% CI)
Дазатиниб	198/259	
Иматиниб	167/260	
Дазатиниб срещу иматиниб		1,54 (1,25 - 1,89)

Стойностите на cCCyR в групата на дазатиниб и тази 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% и 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% и 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



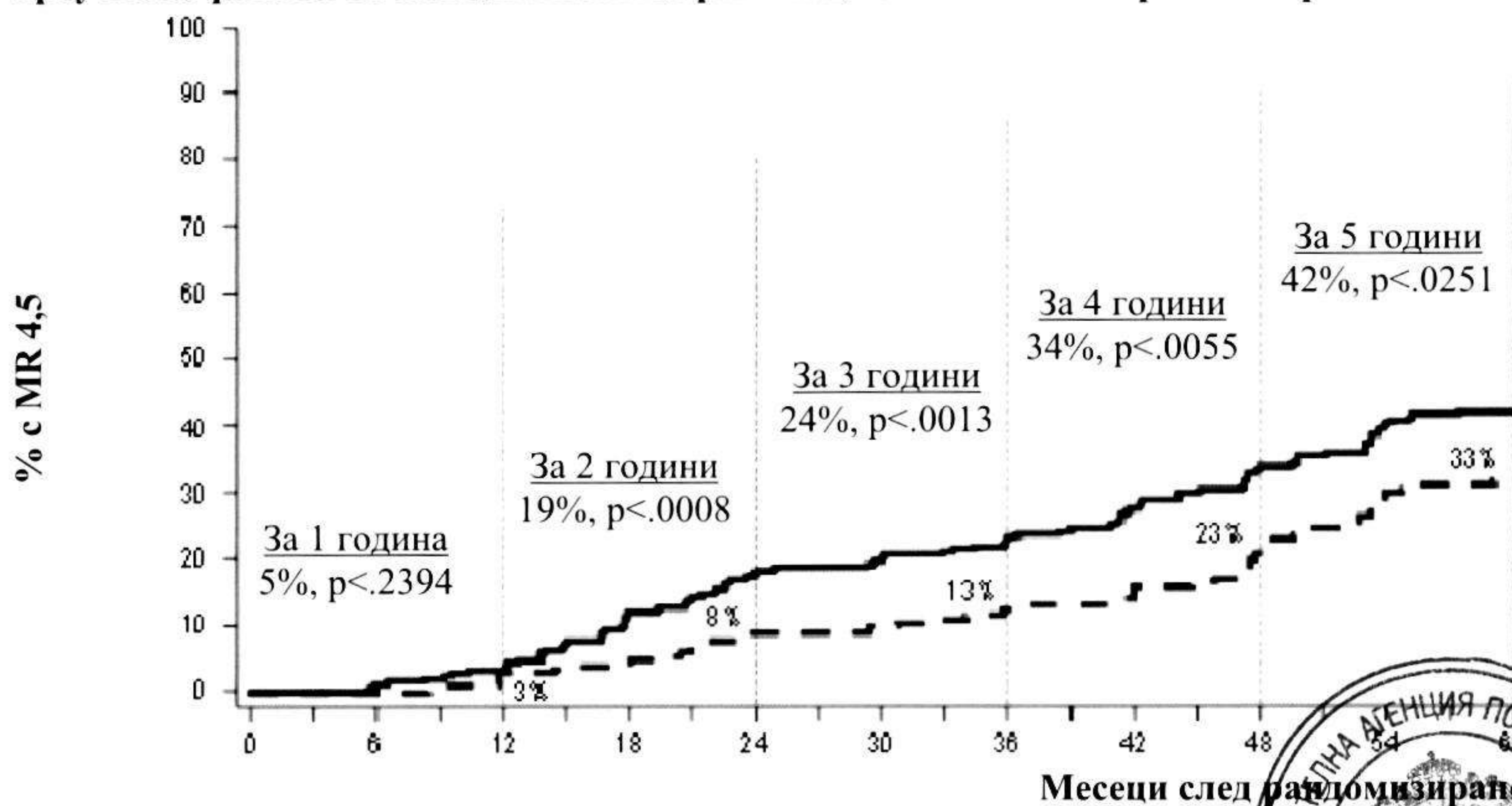


	N
Дазатиниб 100 mg веднъж дневно	259
Иматиниб 400 mg веднъж дневно	260

Процентът пациенти, постигнали съотношение BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (4-log редукция) във всеки един момент, е бил по-висок в групата на лечение с дазатиниб в сравнение с групата на лечение с 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 с 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 по-високи при пациенти, лекувани с дазатиниб, в сравнение с тези, 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.



	N
Дазатиниб 100 mg веднъж дневно	259
Иматиниб 400 mg веднъж дневно	260

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

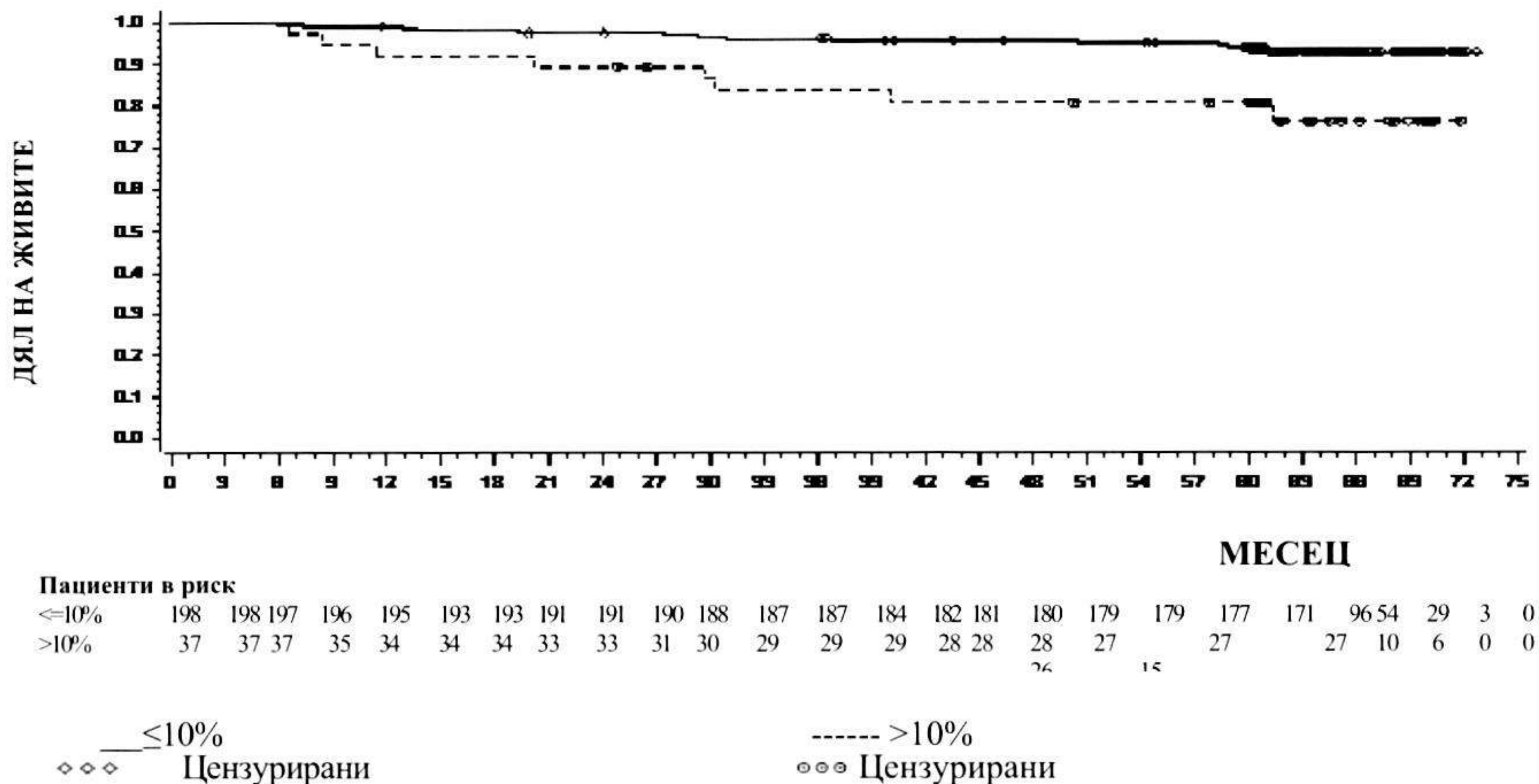
При допълнителен анализ, повече от лекуваните с дазатиниб пациенти (84%) са получили ранен молекулярен отговор (определен като BCR-ABL нива $\leq 10\%$ на 3-тия месец), в сравнение с пациентите лекувани с иматиниб (64%). Пациентите постигнали ранен молекулярен отговор са с по-нисък риск от трансформация, по-висока степен на преживяемост без прогресия (PFS) и по-висока степен на средна 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-тия месец	Пациенти с BCR-ABL $> 10\%$ на 3-тия 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 по-висока при пациенти, лекувани с дазатиниб, които са постигнали ниво на BCR-ABL $\leq 10\%$ на 3-тия месец, в сравнение с тези, които не са.

Фигура 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



ГРУП # СМЪРТНИ СЛУЧАИ / # Land
 $\leq 10\%$ 14/198
 $> 10\%$ 8/37

МЕДИАНА (95% CI)
 $\leq 10\%$.(. - .)
 $> 10\%$.(. - .)

КОЕФИЦИЕНТ НА РИСК (95% CI)
 0.29 (0.12 - 0.69)

Прогресията на заболяването е дефинирана като увеличение броя на белите кръвни клетки въпреки подходящото 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%) за групите на лечение с дазатиниб и иматиниб. След 60 месеца преминаване към напреднала или бластна фаза настъпва при по-малко пациенти на лечение 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 пациенти 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, при наличие на кръвни проби, е изследван BCR-ABL. 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 групата, лекувана с иматиниб. Въз основа на *in vitro* данни дазатиниб не показва активност при T315I мутацията.

Хронична фаза на ХМЛ – резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб
Проведени са 2 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

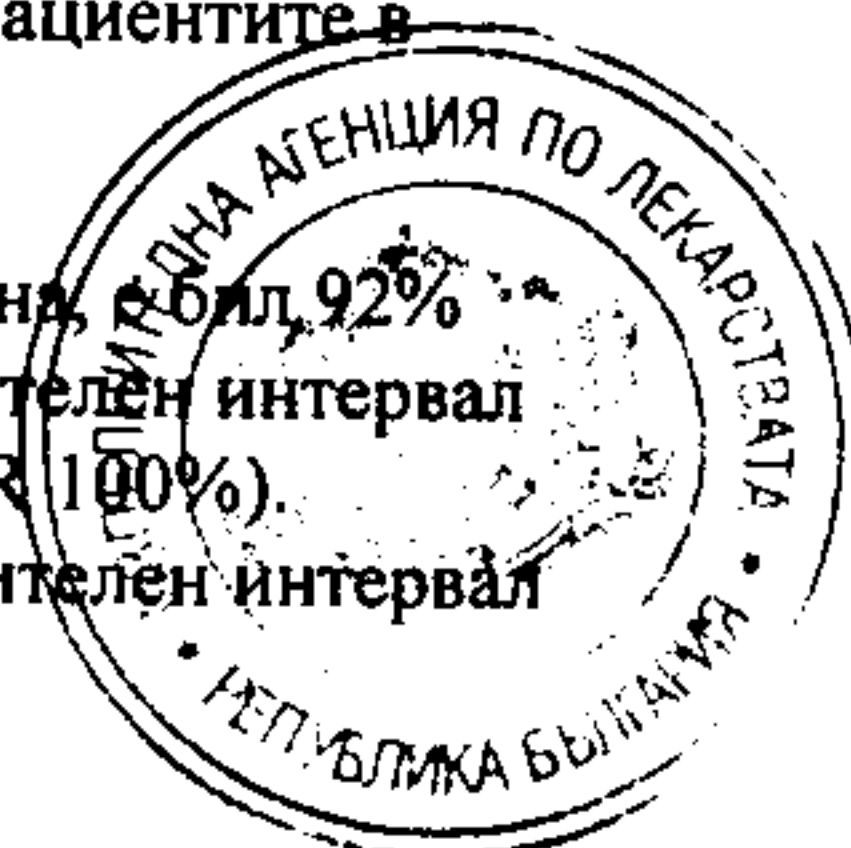
Отворено, рандомизирано, несравнително многоцентрово проучване, проведено при пациенти с неуспех при първоначалното лечение с 400 или 600 mg иматиниб. Пациентите са били рандомизирани (2:1) или да приемат дазатиниб (70 mg два пъти дневно) или иматиниб (400 mg два пъти дневно). Преминаване в рамото с алтернативно лечение е било позволено, в случай, че пациентът показва данни за обостряне на заболяването или непоносимост, които не може да бъдат овладяни чрез промяна на дозата. Първичната крайна точка е била MCyR след 12 седмици. Получени са резултати от 150 пациенти: 101 са били рандомизирани да получават дазатиниб, а 49 иматиниб (всички резистентни към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до рандомизирането е било 64 месеца при групата на дазатиниб и 52 месеца при групата на иматиниб.

Всички пациенти са били активно лекувани преди. Предшестваш пълен хематологичен отговор (CHR) към иматиниб е бил постигнат при 93% от цялата популация пациенти. Предшестваш MCyR към иматиниб е постигнат съответно при 28% и 29% от пациентите на лечение в дазатиниб и иматиниб рамената.

Медианата на продължителност на лечението е била 23 месеца за дазатиниб (44% от пациентите са лекувани > 24 месеца) и 3 месеца за иматиниб (10% от пациентите са лекувани > 24 месеца). 93% от пациентите от дазатиниб рамото и 82% от пациентите в иматиниб рамото са постигнали CHR преди преминаването към другата схема на лечение.

На 3-я месец MCyR е наблюдавано по-често при схемата на лечение с дазатиниб (36%) в сравнение с тази на иматиниб (29%). За отбелязване е, че при 22% от пациентите в дазатиниб рамото е съобщено за пълен цитогенетичен отговор (CCyR) и само при 8% от пациентите в иматиниб рамото е докладвано пълен цитогенетичен отговор (CCyR). При по-продължително лечение и проследяване (средно 24 месеца) MCyR е постигнат при 53% от пациентите, лекувани със дазатиниб (CCyR при 44%), и 33 % от пациентите, получаващи иматиниб (CCyR при 18%), преди преминаването към другата схема на лечение. При получаващите иматиниб 400 mg пациенти преди включване в проучването, MCyR е постигнат при 61% от пациентите в рамото със дазатиниб и при 50% в иматиниб рамото.

По метода на Kaplan-Meier процентът от пациенти, задържали MCyR за 1 година, е бил 92% (95% доверителен интервал [85 – 100%]) за дазатиниб (CCyR 97%, 95% доверителен интервал [92– 100%]) и 74% (95% доверителен интервал [49 – 100%]) за иматиниб (CCyR 100%). Процентът от пациенти, задържали MCyR за 18 месеца, е бил 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 на Kaplan-Meier процентът от пациенти с преживяемост без обостряне (PFS) в продължение на 1 година е бил 91% (95% доверителен интервал [85 – 97%]) за дазатиниб и 73% (95% доверителен интервал [54 – 91%]) за иматиниб. Процентът от пациенти с преживяемост без обостряне (PFS) до 2 години е бил 86% (95% доверителен интервал [78 – 93%]) за дазатиниб и 65% (95% доверителен интервал [43 – 87%]) за иматиниб.

При общо 43% от пациентите в дазатиниб рамото и 82% от пациентите в иматиниб рамото е наблюдаван неуспех от лечението, определен като обостряне на заболяването или преминаване към другия 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 била 29% за дазатиниб и 12% за иматиниб.

Проучване 2

Отворено, многоцентрово проучване с едно рамо е проведено 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).

Общо 387 пациенти са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (288 резистентни и 99 с непоносимост). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е било 61 месеца. Повечето от пациентите (53%) са били преди това на лечение с иматиниб за повече от 3 години. Голяма част от пациентите с резистентност (72%) са приемали > 600 mg иматиниб. Освен иматиниб, 35% от пациентите са били преди това на цитотоксична химиотерапия, 65% са приемали преди това интерферон, а на 10% е била проведена трансплантация на стволови клетки. При 38% от пациентите са били налице предшестващи мутации, за които е известно, че водят до резистентност към иматиниб. Медианата на продължителността на лечението с дазатиниб е била 24 месеца, като 51% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Резултатите по отношение на ефикасността са представени на Таблица 11. MCyR 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 MCyR са имали прогресия на заболяването и при тях не е постигната медианата на продължителност на MCyR.

По метода на Kaplan-Meier 95% (95% доверителен интервал [92 – 98%]) от пациентите са задържали MCyR за 1 година и 88% (95% доверителен интервал [83 – 93%]) са задържали MCyR за 2 години. Процентът от пациенти, задържали CCyR за 1 година, е 97% (95% доверителен интервал [94 – 99%]) и за 2 години е 90% (95% доверителен интервал [86 – 95%]). 42% от иматиниб-резистентните пациенти без предшестващ MCyR към иматиниб (n= 188) са постигнали MCyR с дазатиниб.

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

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

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

Миелоидна бластна фаза на ХМЛ

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

Лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ

Отворено, многоцентрово проучване с едно рамо е проведено при пациенти с лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, с непоносимост или резистентност към предшестващо лечение с иматиниб. Общо 48 пациенти с лимфоидна бластна фаза на ХМЛ са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (42 резистентни и 6 с непоносимост към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е била 28 месеца. Медианата на продължителността на лечението с дазатиниб е била 3 месеца, като 2% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (всички 22 лекувани пациенти със CCyR) 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 била 18 месеца. Медианата на продължителността на лечението с дазатиниб е била 3 месеца, като 7% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (всички 25 лекувани пациенти със CCyR) е 52% на 24-ия месец. Още резултати по отношение на ефикасността са представени на Таблица 11. За отбелязване е, че големият хематологичен отговор (ГХО) е постигнат бързо (най-често в рамките на 35 дни от започване 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^a

	Хронична (n= 387)	Напреднала (n= 174)	Миелоидна бластна (n= 109)	Лимфоидна бластна (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Хематологичен отговор^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 (%; по Kaplan-Meier)					
1 година	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 година	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-24)	24% (12-47)
Цитогенетичен отговор^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)

Преживяемост (%; по Kaplan-Meier)

Без прогресия					
1 година	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 година	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 година	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Данните, описани в тази таблица, са от проучвания, при които началната доза е била 70 mg два пъти дневно. Вижте точка 4.2 за препоръчителната начална доза.

- ^a Цифрите с удебелен шрифт са резултатите за първичните крайни точки.
- ^b Критерии за хематологичен отговор (всички отговори са потвърдени след 4 седмици):
 Голям хематологичен отговор (Major Haematologic Response, MaHR) = пълен хематологичен отговор (Complete Haematologic Response, CHR) + няма данни за левкемия (No Evidence of Leukemia, NEL).
 CHR (хронична ХМЛ): WBC $\leq$ определената ULN, тромбоцити $< 450\,000/\text{mm}^3$, 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 $\leq$ определената ULN, ANC $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, няма бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък $\leq 5\%$, $< 5\%$ миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, $< 20\%$ базофили в периферната кръв и без екстрамедуларно включване.
 NEL: същите критерии както за CHR, но ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ и $< 1\,000/\text{mm}^3$, или тромбоцити $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ и $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.
- ^c Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0% Ph+ метафази) или частичен ($> 0 - 35\%$).
 MСyR (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 бил 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
 2 рандомизирани, отворени проучвания са били проведени за оценка ефикасността на дазатиниб, приложен веднъж дневно, в сравнение със дазатиниб, приложен два пъти дневно. Резултатите, описани по-долу, се базират на поне 2 години и 7 години проследяване след започване на лечението с дазатиниб.

Проучване 1

В изпитването при хронична фаза на ХМЛ, първичната крайна точка е била МСyR при иматиниб-резистентни пациенти. Основната вторична крайна точка е била МСyR по обща дневна доза при иматиниб-резистентни пациенти. Други вторични крайни точки са били продължителност на МСyR, ПБП и обща преживяемост. Общо 670 пациенти, от които 497 са били иматиниб-резистентни, са били рандомизирани към дазатиниб в групи 100 mg 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 била 59 месеца (граница 28 до 66 месеца). Медианата на продължителност на лечението за всички пациенти при 7-годишно проследяване е била 29,8 месеца (граница < 1 до 92,9 месеца).

Ефикасност е била постигната във всички групи, лекувани с дазатиниб, със схема веднъж дневно, показващи 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.

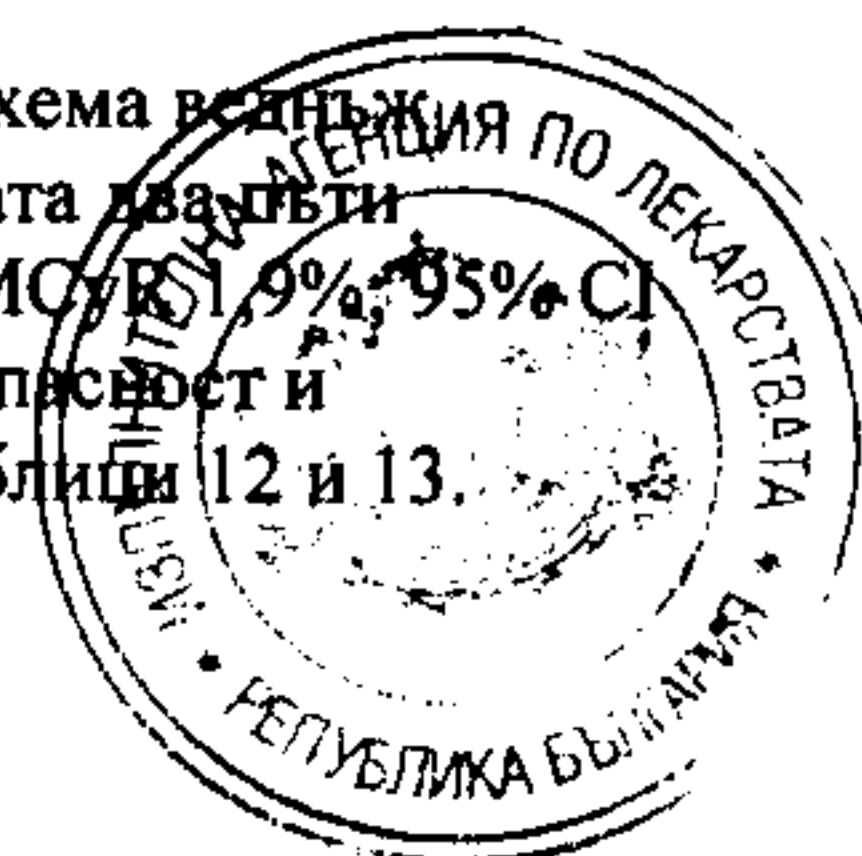


Таблица 12: Ефикасност на дазатиниб в проучване фаза III за оптимизиране на дозата: пациенти с ХМЛ в хронична фаза, с резистентност или непоносимост към иматиниб (2-годишни резултати)^a

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

^a Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно.

^b Критерии за хематологичен отговор (всички отговори са потвърдени след 4 седмици):
Пълен хематологичен отговор (CHR) (хронична ХМЛ): WBC ≤ определени стойности за горна граница на нормата (ULN), тромбоцити < 450 000/mm³, без бластни клетки или промиелоцити в периферната кръв, < 5% миеоцити плюс метамиеоцити в периферната кръв, базофили в периферната кръв < 20%, и без екстрамедуларно засягане.

^c Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0% Ph+ метафази) или частичен (> 0–35%).
MCyR (0–35%) комбинира пълен и частичен отговор.

^d 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 ХМЛ в хронична фаза, с резистентност или непоносимост към иматиниб^a

	Минимален период на проследяване			
	1 година	2 години	5 години	7 години
Голям молекулярен				
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)
Преживяемост без прогресия^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	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Обща преживяемост				
Всички пациенти	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 77)
Иматиниб-резистентни пациенти	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)



- ^a Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно.
- ^b Прогресията се дефинира като увеличаване броя на WBC, загуба на CHR или MСyR, увеличение с $\geq 30\%$ на Ph+ метафази, потвърдено AP/BP заболяване или смърт. PFS е анализирана на принципа intent-to-treat и пациентите са проследявани за събития, включително последваща терапия.

NA: неприложимо

На база на оценки по Kaplan-Meier, дялът на пациентите, лекувани със дазатиниб 100 mg веднъж дневно, които поддържат MСyR 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 получават 100 mg веднъж дневно, MСyR е достигнат при 77%, и CCyR при 67%.

Проучване 2

В изпитване при напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, първичната крайна точка е била MaHR. Общо 611 пациенти са рандомизирани да приемат дазатиниб 140 mg веднъж дневно или 70 mg два пъти дневно. Медианата на продължителност на лечението е била около 6 месеца (от 0,03 до 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: ХМЛ в напреднала фаза и Ph+ОЛЛ (2 -годишни резултати)^a

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

^a Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2.).

^b Критерии за хематологичен отговор (всички отговори са потвърдени след 4 седмици): Голям хематологичен отговор (MaHR) = пълен хематологичен отговор (CHR) + няма данни за левкемия (NEL).

CHR: WBC $\leq$ институционална ULN, ANC $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, без бластни клетки или промиелоцити в периферната кръв, костномозъчни бласти $\leq 5\%$, $< 5\%$ миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, базофили в периферната кръв $< 20\%$ и без екстрамедуларно включване.

NEL: същите критерии като за CHR, но ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ и $< 1\,000/\text{mm}^3$ или тромбоцити $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ и $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.

^a MСyR комбинира пълния (0% Ph+ метафази) и частичния (> 0 –35%) отговор.
CI: доверителен интервал; ULN: горна граница на нормата.



При пациенти в напреднала фаза на ХМЛ, лекувани със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR и средната обща преживяемост не е била достигната и медианата на ПБП е била 25 месеца.

При пациенти с мислоидна бластна фаза на ХМЛ, лекувани със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR е била 8 месеца, медианата на ПБП е била 4 месеца; медианата на обща преживяемост е била 8 месеца. При пациенти с лимфоидна бластна фаза на ХМЛ, лекувани със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR е била 5 месеца, медианата на ПБП е била 5 месеца и медианата на обща преживяемост е била 11 месеца.

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

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ХМЛ

От 130 пациенти с ХМЛ в хронична фаза (CML-CP) лекувани в 2 педиатрични проучвания, нерандомизирано отворено проучване фаза 1 с вариращи дози и нерандомизирано отворено проучване фаза 2, 84 пациенти (изцяло от проучване фаза 2) са новодиагностицирани с CML-CP и 46 пациенти (17 от проучване фаза 1 и 29 от проучване фаза 2) са с резистентност или непоносимост към предходна терапия с иматиниб. 97 от 130-те педиатрични пациенти с CML-CP са лекувани с дазатиниб таблетки 60 mg/m² веднъж дневно (при максимална доза 100 mg веднъж дневно при пациенти голяма телесна повърхност (BSA)). Пациентите са лекувани до прогресия на заболяването или до непоносима токсичност.

Основните крайни точки за ефикасност са: пълен цитогенетичен отговор (CCyR), голям цитогенетичен отговор (MCyR) и голям молекулярен отговор (MMR). Резултатите са представени на Таблица 15.

Таблица 15: Ефикасност на дазатиниб при педиатрични пациенти с CML-CP
Кумулативен отговор във времето по минимален период на проследяване

	3 месеца	6 месеца	12 месеца	24 месеца
CCyR (95% CI)				
Новодиагностицирани (N = 51) ^a	43,1% (29,3–57,8)	66,7% (52,1–79,2)	96,1% (86,5–99,5)	96,1% (86,5–99,5)
Предходна терапия с иматиниб (N = 46) ^b	45,7% (30,9–61,0)	71,7% (56,5–84,0)	78,3% (63,6–89,1)	82,6% (68,6–92,2)
MCyR (95% CI)				
Новодиагностицирани (N = 51) ^a	60,8% (46,1–74,2)	90,2% (78,6–96,7)	98,0% (89,6–100)	98,0% (89,6–100)
Предходна терапия с иматиниб (N = 46) ^b	60,9% (45,4–74,9)	82,6% (68,6–92,2)	89,1% (76,4–96,4)	89,1% (76,4–96,4)
MMR (95% CI)				
Новодиагностицирани	7,8%	31,4%	56,9%	



(N = 51) ^a	(2,24–18,9)	(19,14–45,9)	(42,24–70,7)	(60,44–85,7)
Предходна терапия с иматиниб (N = 46) ^b	15,2% (6,3–28,9)	26,1% (14,3–41,1)	39,1% (25,1–54,6)	52,2% (36,9–67,1)

^a Пациенти от педиатрично проучване фаза II с новодиагностицирана CML-CP, приемащи перорално таблетна форма

^b Пациенти от педиатрични проучвания фаза I и II с CML-CP с непоносимост или резистентност към иматиниб приемащи перорално таблетна форма.

В педиатричното проучване фаза I, след минимално проследяване от 7 години, от 17-те пациенти с CML-CP с резистентност или непоносимост към иматиниб, медианата на продължителността на PFS е 53,6 месеца, а степента на OS е 82,4%.

В педиатричното проучване фаза 2, при пациенти, приемащи таблетната форма, очакваният PFS от 24 месеца сред 51 пациенти с новодиагностицирана CML-CP е 94,0% (82,6–98,0) и 81,7% (61,4–92,0) сред 29-те CML-CP пациенти с резистентност/непоносимост към иматиниб. След проследяване от 24 месеца, OS при новодиагностицирани пациенти е 100% и 96,6% при пациентите с резистентност/непоносимост към иматиниб.

В педиатрично проучване фаза 2, 1 новодиагностициран пациент и 2 пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб са прогресирали до ХМЛ в бластна фаза.

На 33 новодиагностицирани педиатрични пациенти с CML-CP е прилаган дазатиниб прах за перорална суспензия в доза 72 mg/m². Тази доза предоставя 30% по-ниска експозиция в сравнение с препоръчителната доза (вж. точка 5.2 от кратката характеристика на продукта на дазатиниб прах за перорална суспензия). При тези пациенти, CCyR и MMR са CCyR: 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] и MMR: 45,5% [95% CI: (28,1–63,6)] на месец 12.

От лекуваните с дазатиниб педиатрични пациенти с CML-CP с предишна експозиция на иматиниб, на края на терапията са установени следните мутации: T315A, E255K и F317L. Обаче, преди започване на терапията също са установени E255K и F317L. Не са установени мутации на края на терапията при новодиагностицирани пациенти с CML-CP.

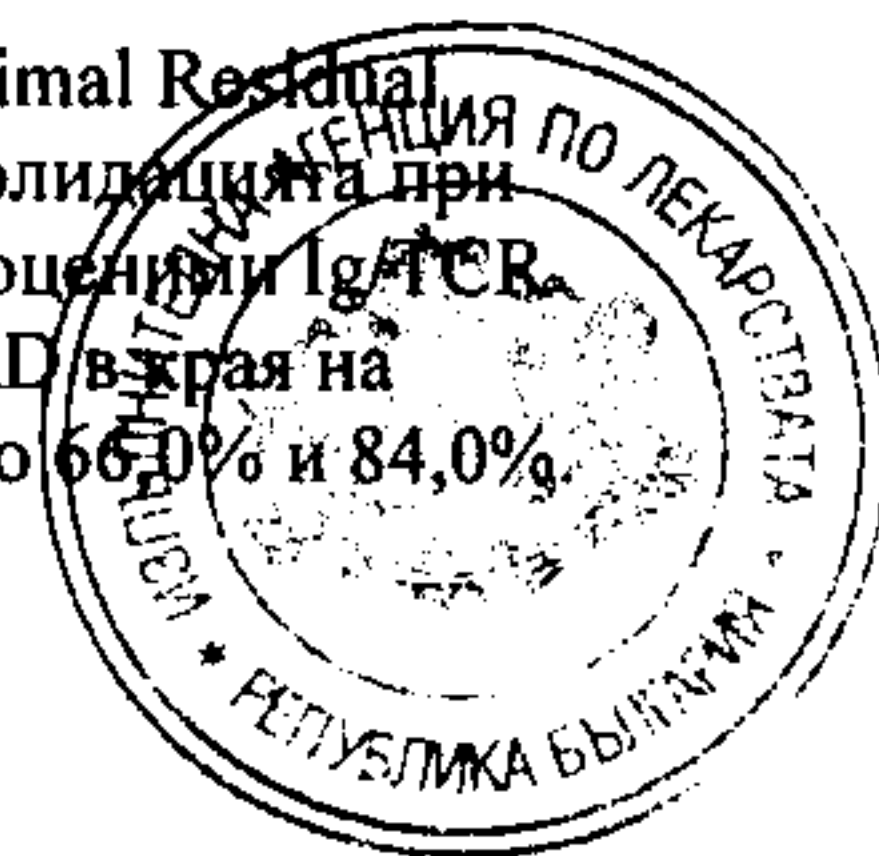
Педиатрични пациенти с ОЛЛ

Ефикасността на дазатиниб в комбинация с химиотерапия е оценена в основно проучване с педиатрични пациенти на възраст над 1 година с новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ.

В това многоцентрово проучване с историческа контрола фаза 2 с дазатиниб, добавен към стандартна химиотерапия, 106 педиатрични пациенти с новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ, от които 104 с потвърдена Ph+ ОЛЛ, са получавали дазатиниб при дневна доза 60 mg/m² по схема на прилагане без прекъсване до 24 месеца в комбинация с химиотерапия. 82 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 схема на прилагане на химиотерапия е била същата, която е използвана в проучването AIEOP-BFM ALL 2000 (химиотерапевтичен стандартен протокол за полихимиотерапия). Основната крайна точка за ефикасност е била 3-годишна преживяемост без събития (Event-Free Survival, EFS), която е била 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

Дазатиниб се абсорбира бързо при пациентите след перорално приложение, с пикови плазмени концентрации между 0,5 - 3 часа. След перорално приложение, повишението на средната експозиция (AUC_t) е приблизително пропорционално на повишението на дозата при дози, вариращи от 25 mg до 120 mg два пъти дневно. Средният терминален полуживот на дазатиниб при пациентите е приблизително 5-6 часа.

Данните, получени от здравите индивиди, приемали единична доза 100 mg дазатиниб 30 минути след богата на мазнини храна, показват 14% повишение на средната AUC на дазатиниб. Приемът на нискомаслена храна 30 минути преди дазатиниб води до 21% повишение на средната AUC на дазатиниб. Наблюдаваните ефекти на храната не водят до 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, дазатиниб има 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, свързаността с плазмените протеини е приблизително 96%, определено въз основа на *in vitro* експерименталните проучвания.

Метаболизъм

При хората дазатиниб се метаболизира екстензивно, като при образуването на метаболитите вземат участие множество ензими. При здрави индивиди, приемали 100 mg [^{14}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 наблюдаваната фармакология на продукта. CYP3A4 е основният ензим, отговорен за метаболизма на дазатиниб.

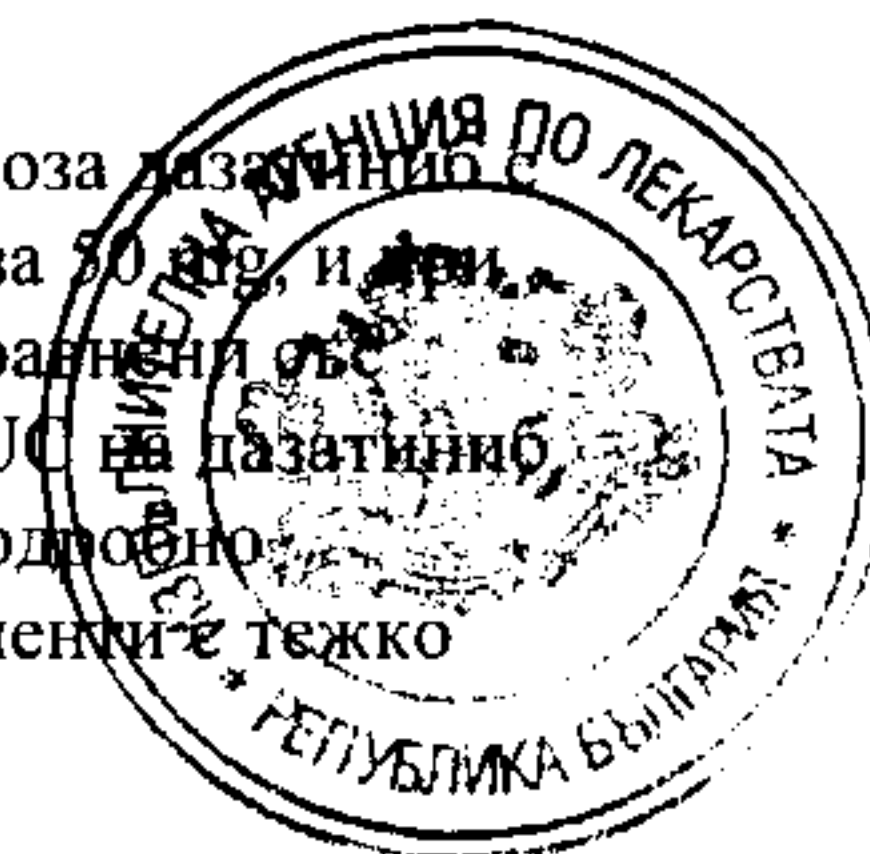
Елиминиране

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 [^{14}C]-белязан дазатиниб, приблизително 89% от дозата се елиминира в рамките на 10 дни, като 4% и 85% от радиоактивността се открива 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 единична доза дазатиниб е оценен при 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане, които получават доза 50 mg, и при 5-ма пациенти с тежко чернодробно увреждане, които получават доза 20 mg, сравнени със здрави доброволци, които получават доза 70 mg дазатиниб. Средните C_{max} и AUC на дазатиниб за доза 70 mg са намалени съответно с 47% и 8% при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. При пациентите с тежко



чернодробно нарушение средните C_{max} и AUC за доза 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-ма са приемали таблетната форма, а 32-ма 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 CP-CML и 16 пациенти с Ph+ ОЛЛ.

Фармакокинетиката на таблетната форма дазатиниб е оценена при 72 педиатрични пациенти с рецидивирала или рефрактерна левкемия или солидни тумори при перорални дози в диапазон от 60 до 120 mg/m² веднъж дневно и 50 до 110 mg/m² два пъти дневно. Обединените данни от 2 проучвания показват бърза абсорбция на дазатиниб. Средното T_{max} е между 0,5 и 6 часа, а средният полуживот е в диапазон от 2 до 5 часа при всички дозировки и възрастови групи. Фармакокинетиката на дазатиниб показва пропорционалност на дозата, с повишение на експозицията в зависимост от дозата, наблюдавано при педиатрични пациенти. Няма значима разлика във фармакокинетиката на дазатиниб между деца и юноши. Средногеометричните при нормализирана доза дазатиниб C_{max} , AUC (0-T) и AUC (INF) изглеждат подобни при деца и юноши при различните дозировки. Симулация, базирана на популационен фармакокинетичен модел (PPK), предвижда че препоръчителните дози, диференцирани по телесно тегло, описани за таблетката в точка 4.2, се очаква да предоставят подобна експозиция на таблетна доза от 60 mg/m². Тези данни трябва да се имат предвид в случай на преминаване от таблетна форма към прах за перорална суспензия или обратното.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Първичните токсични ефекти се наблюдават от страна на стомашно-чревната, хематопостичната и лимфната системи. Стомашно-чревната токсичност е дозолимитираща при плъхове и маймуни, като тънките черва представляват постоянен прицелен орган. При плъхове, минимално до леко понижение на еритроцитните параметри с било придружено с костномозъчни промени; подобни промени са наблюдавани при маймуни, при 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, хемопостичната 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 при 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 кръвене *in vivo*, но не води до появата на спонтанна хеморагия.

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

В 2-годишно 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) общо взето еквивалентно на тази при човек, която би се получила в препоръчителния интервал на началните дози дазатиниб от 100 mg до 140 mg на ден. Забелязва се 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. При мъжки екземпляри, на които са прилагани ниски дози се наблюдава повишаване честотата на аденом на простатата. Не е известна приложимостта на находките от проучването за канцерогенност при плъхове за хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Триацетин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

oPA/Al/PVC/Al блистери.

HDPE бутилка със защитена срещу отваряне от деца полипропиленова (PP) капачка.

Дазатиниб Зентива 50 mg филмирани таблетки

Картонена кутия, съдържаща 60 филмирани таблетки в блистери или картонена кутия, съдържаща 60 x 1 филмирани таблетки в еднородови блистери. Картонена кутия, съдържаща бутилки с 60 филмирани таблетки.

Не всички видови 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 контакт с активното вещество. Препоръчва се медицинските специалисти да използват латексови или нитрилни ръкавици за еднократна употреба при работа с таблетки, за да сведат до минимум риска от експозиция на 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

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37, Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20190247

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

Дата на първо разрешаване: 04.11.2019 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

21.02.2024 г.

