

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дазатиниб Фармадвайс 20 mg филмирани таблетки
Dasatinib Pharmadvice 20 mg film-coated tablets

Дазатиниб Фармадвайс 50 mg филмирани таблетки
Dasatinib Pharmadvice 50 mg film-coated tablets

Дазатиниб Фармадвайс 70 mg филмирани таблетки
Dasatinib Pharmadvice 70 mg film-coated tablets

Дазатиниб Фармадвайс 80 mg филмирани таблетки
Dasatinib Pharmadvice 80 mg film-coated tablets

Дазатиниб Фармадвайс 100 mg филмирани таблетки
Dasatinib Pharmadvice 100 mg film-coated tablets

Дазатиниб Фармадвайс 140 mg филмирани таблетки
Dasatinib Pharmadvice 140 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Дазатиниб Фармадвайс 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg дазатиниб (dasatinib) (като безводен дазатиниб).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 27 mg лактоза монохидрат.

Дазатиниб Фармадвайс 50 mg филмирани таблетки

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

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 67,5 mg лактоза монохидрат.

Дазатиниб Фармадвайс 70 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 70 mg дазатиниб (dasatinib) (като безводен дазатиниб).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 94,5 mg лактоза монохидрат.

Дазатиниб Фармадвайс 80 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg дазатиниб (dasatinib) (като безводен дазатиниб).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 108 mg лактоза монохидрат.

Дазатиниб Фармадвайс 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg дазатиниб (dasatinib) (като безводен дазатиниб).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 135,0 mg лактоза монохидрат.

Дазатиниб Фармадвайс 140 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 140 mg дазатиниб (dasatinib) (като безводен дазатиниб).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 189 mg лактоза монохидрат.



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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Дазатиниб Фармадвайс 20 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, кръгли с диаметър 5,6 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "DAS" от едната страна и "20" от другата.

Дазатиниб Фармадвайс 50 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, овални с размер 5,7 x 10,6 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "DAS" от едната страна и "50" от другата.

Дазатиниб Фармадвайс 70 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, кръгли с диаметър 8,7 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "DAS" от едната страна и "70" от другата.

Дазатиниб Фармадвайс 80 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, триъгълни с размер 9,9 x 10,2 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "DAS" от едната страна и "80" от другата.

Дазатиниб Фармадвайс 100 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, овални с размер 7,1 x 14,5 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "DAS" от едната страна и "100" от другата.

Дазатиниб Фармадвайс 140 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, кръгли с диаметър 11 mm, обвити таблетки с вдлъбнато релефно означение "DAS" от едната страна и "140" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дазатиниб Фармадвайс е показан за лечение на възрастни пациенти с Ph+ остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) с резистентност или непоносимост към предишното лечение.

Дазатиниб Фармадвайс е показан за лечение на педиатрични пациенти с 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 Ph+ ОЛЛ е 140 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация (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 Фармадвайс филмирани таблетки или дазатиниб прах за перорална суспензия (вж. кратката характеристика на продукта на SPRYCEL 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 при деца на възраст под 1 година.

Дазатиниб Фармадвайс 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 Фармадвайс 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 Фармадвайс таблетки при педиатрични пациенти е представена в Таблица 1.

Таблица 1: Дозировка за Дазатиниб Фармадвайс таблетки при педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ

Телесно тегло (kg) ^a	Дневна доза (mg)
10 до по-малко от 20 kg	40 mg
20 до по-малко от 30 kg	60 mg
30 до по-малко от 45 kg	70 mg
най-малко 45 kg	100 mg

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

За да се постигне препоръчаната доза, Дазатиниб Фармадвайс 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 Ph+ ОЛЛ, повишаване на дозата до 180 mg веднъж дневно е било позволено при пациенти, при които не е бил постигнат хематологичен или цитогенетичен отговор при препоръчителната начална доза.

Не се препоръчва повишаване на дозата при педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ, тъй като при тези пациенти Дазатиниб Фармадвайс 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 са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2: Промяна на дозата при неутропения и тромбоцитопения при възрастни

Възрастни с Ph+ ОЛЛ (начална доза 140 mg веднъж дневно)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 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 10 ⁹ /l и тромбоцити > 20 x 10 ⁹ /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

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 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 трябва да се прекъсне до ANC > 500/μl (0,5 x 10⁹/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.

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 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 педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ с нехематологични нежелани реакции, ако е необходимо, дозата трябва да се намали с едно ниво, в съответствие с препоръките за намаляване на дозата при хематологични нежелани реакции, описани по-горе.

Плеврален излив

При диагностициране на плеврален излив лечението с дазатиниб трябва да се преустанови, докато пациентът бъде прегледан, стане асимптоматичен или се върне към изходно ниво. Ако



приблизително в рамките на една седмица не се наблюдава подобрене 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 едно 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 Фармадвайс трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако е възможно, трябва да се избере алтернативно съпътстващо лекарство без или със минимален потенциал за инхибиране на ензимите. Ако Дазатиниб Фармадвайс трябва да се прилага със силен инхибитор на CYP3A4, да се вземе предвид намаляване на дозата до:

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

За пациенти, приемащи Дазатиниб Фармадвайс 60 mg или 40 mg дневно, да се вземе предвид прекъсване на приема на Дазатиниб Фармадвайс до спиране на приложението на CYP3A4 инхибитора или преминаване към по-ниска доза с лекарствената форма за перорална суспензия (вж. кратката характеристика на дазатиниб прах за перорална суспензия). Да се остави период на очистване от приблизително 1 седмица след спирането на инхибитора, преди да се възобнови прилагането на дазатиниб.

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 приемат препоръчаната начална доза. Все пак Дазатиниб Фармадвайс 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. 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 Фармадвайс 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 разтварят, тъй като експозицията при пациентите приемащи разтворена таблетка е по-ниска отколкото при прием на цяла таблетка. Дазатиниб прах за перорална суспензия е подходящ също и за пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.



Дазатиниб Фармадвайс може да се приема със или без храна и трябва да се приема по едно и също време сутрин или вечер. Дазатиниб Фармадвайс не трябва да се приема с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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).

Едновременната 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. Едновременната употреба на дазатиниб и лекарствени продукти, които са мощни инхибитори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременната 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 приемащи дазатиниб, за едновременно приложение трябва да бъдат избирани алтернативни лекарствени продукти с по-малък индукционен потенциал по отношение на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Едновременната 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).

Едновременната 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 приемат 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 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. Един от случаите е фатален, като е свързан с тромбоцитопения степен 4 по „Общи критерии за токсичност“ (Common Toxicity Criteria (CTC)). Кръвоизлив 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 с 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 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, съобщавани 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.

Белодробна артериална хипертония (БАХ)

БАХ (прекапиларна 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 една 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 подобрене 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. Един пациент (< 1%) от всяка група е показал QTcF > 500 msec. При 865 пациенти с левкемия, лекувани с дазатиниб по време на клинични изпитвания фаза II, средните промени спрямо изходните стойности на QT интервала, определени с помощта на метода на Fridericia (QTcF), са били 4 - 6 msec; горната граница на 95% доверителен интервал за всички средни промени спрямо изходните стойности е била < 7 msec (вж. точка 4.8).

От 2 182 пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб, получавали дазатиниб по време на клинични изпитвания, 15 (1%) са имали удължаване на QTc, съобщено като нежелана реакция. Двадесет и един 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



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 (< степен 2) и с намалена доза при тежки нежелани реакции (> 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, 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, 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-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.

Лактоза

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.

Натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Активни вещества, които може да повишат плазмените концентрации на дазатиниб

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

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 *Hypericum perforatum*, известен също като жълт кантарион) може също да повишат метаболизма и да понижат плазмените концентрации на дазатиниб. Ето защо не се препоръчва едновременната употреба на мощни CYP3A4 индуктори 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.

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 pH-зависима. При здрави индивиди, едновременната употреба на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид, с дазатиниб понижава AUC на единичната доза дазатиниб с 55%, а C_{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
Едновременната 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, бепридил или ергоалкалоиди [ерготамин, дихидроерготамин]), трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, приемащи дазатиниб (вж. точка 4.4).



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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие 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 не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с дазатиниб. В случай, че дазатиниб 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 с дазатиниб.

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 Фармадвайс 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 във всички дози изпитвани в клинични проучвания (N=2 900), включващи 324 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 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 1618 възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза е 20



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 0,1-99,6 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 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, (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 в клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит с дазатиниб (Таблица 3). Тези реакции са представени по системо-органни класове и по честота. Честотите се определят като: много чести (> 1/10); чести (> 1/100 до < 1/10); нечести (> 1/1 000 до < 1/100); редки (> 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 3: 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 честота</i>	реактивация на хепатит В
Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Много чести</i>	миелосупресия (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>	свръхчувствителност (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, дисгеузия, 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 слъзоотделяне
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), palpitations
<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, тромбоза, тромбоза
<i>Редки</i>	тромбоза на дълбоките вени, емболия, ливедо ретикуларис
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Много чести</i>	плеврален излив*, диспнея
<i>Чести</i>	белодробен оток*, белодробна хипертония*, белодробна инфилтрация, пневмонит, кашлица
<i>Нечести</i>	белодробна артериална хипертония, бронхоспазм, астма
<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 ^а
<i>Чести</i>	алопеция, дерматит (включително екзема), пруритус, акне, суха кожа, уртикария, хиперхидроза
<i>Нечести</i>	неутрофилна дерматоза, фоточувствителност, нарушение на пигментацията, паникулит, кожни язви, булозни състояния, нарушения на ноктите, синдром на палмаро-плантарна еритроидизестезия, нарушение на окосмяването
<i>Редки</i>	левкоцитокластен васкулит, кожна фиброза
<i>С неизвестна честота</i>	Синдром на Stevens-Johnson ^е
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Много чести</i>	болка в мускулите и костите
<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>	забавена функция на епифизата ^ж , забавен растеж ^ж
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Нечести</i>	бъбречно увреждане (включително бъбречна недостатъчност), често уриниране, протеинурия
<i>С неизвестна честота</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, дистолчна 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-чревните нарушения" и системно-органен клас "Нарушенията 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 Сдзатиниб или със съпътстващ лекарствен продукт.

ж Съобщават се като чести в педиатрични проучвания.

з Гравитационен оток, локализиран оток, периферен оток.



и Конюнктивален оток, оток на окото, подуване на окото, оток на клепача, оток на лицето, оток на устните, макуларен оток, оток на устата, оток на орбитата, оток на периорбитата, подпухване на лицето.
й 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.
к 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, приемащи 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. Седемнадесет пациенти са имали 2 отделни нежелани реакции, 6 са имали 3 нежелани реакции, 18 са имали 4 до 8 нежелани реакции и 5 са имали > 8 епизода на плеврален излив. Медианата на времето до първия свързан с дазатиниб плеврален излив степен 1 или 2 е 114 седмици (граница 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. Девет (12%) пациенти са подложени на терапевтична торакоцентеза.

Шест процента от пациентите, лекувани с дазатиниб, са прекъснали терапията поради свързан с лекарството плеврален излив.

Плевралният излив не нарушава способността на пациентите да получат отговор. Въпреки прекъсване на приложението или коригиране на дозата, 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.

Белодробна артериална хипертония (БАХ)

БАХ (прекапиларна белодробна артериална хипертония потвърдена с дясна сърдечна катетеризация) е докладвана във връзка с експозиция на дазатиниб. В тези случаи, БАХ е



докладвана след започване на терапия с дазатиниб, включително и след повече от една година лечение. Пациентите с БАХ, съобщени по време на лечение с дазатиниб в повечето от случаите са приемали съпътстващо лечение или са имали съпътстващи заболявания в допълнение към основното злокачествено заболяване. 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, един пациент (< 1%) от лекуваните с дазатиниб е имал QTcF > 500 msec след минимум 12-месечно проследяване (вж точка 4.4). Няма съобщения за други пациенти с QTcF > 500 msec след минимум 60-месечно проследяване.

В 5 клинични изпитвания фаза II при пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб, 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. Двадесет и един 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 1-91 месеца). Кумулативните честоти на избрани нежелани реакции, съобщени при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно, са показани в Таблица 4а.

Таблица 4а: Избрани нежелани реакции, съобщавани при проучване фаза III за оптимизиране на дозата: (непоносимост към иматиниб или резистентна ХМЛ в хронична фаза)^a

	Минимум 2 години проследяване		Минимум 5 години проследяване		Минимум 7 години проследяване	
	Всички степенни	Степен 3 /4	Всички степенни	Степен 3 /4	Всички степенни	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	11	1	11	1	12	1
Кървене от стомашно-чревния тракт	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 миелоидна бластна фаза на ХМЛ, 4 месеца за лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и 3 месеца за Ph+ ОЛЛ. Избрани нежелани реакции, съобщени при препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно, са показани в Таблица 3б. 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 4б: Избрани нежелани реакции, съобщавани по време на проучване фаза III за оптимизиране на дозата: ХМЛ в напреднала фаза и Ph+ ОЛЛ^a

Предпочитан термин	140 mg веднъж дневно n = 304	
	Всички степени	Степен 3/4
	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 ^б	1	0
Перикарден излив	2	1
Белодробен оток	1	1
Кървене	23	8
Кървене от стомашно-чревния тракт	8	6

^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.

^б Включва камерна дисфункция, сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, застойна кардиомиопатия, диастолна дисфункция, намалена фракция на изтласкване и камерна недостатъчност.

Освен това има две проучвания с общо 161 педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ, при които дазатиниб 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 (две седмици на лечение, последвани от една до две 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 Rh + ОЛЛ, лекувани с дазатиниб по схема на прилагане без прекъсване, средната продължителност на терапията е 23,6 месеца (в диапазона от 1,4 до 33 месеца).

От 126-те педиатрични пациенти с Rh+ ОЛЛ, които са били на схема на прилагане без прекъсване 2 (1,6 %) са получили нежелани реакции, довели до прекратяване на терапията. Нежеланите реакции, докладвани в тези две педиатрични проучвания с честота $\geq 10\%$ при пациенти на схема на прилагане без прекъсване, са представени в Таблица 5. 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 5: Нежелани реакции, докладвани при $\geq 10\%$ от педиатричните пациенти с Rh+ ОЛЛ, лекувани с дазатиниб по схема на прилагане без прекъсване в комбинация с химиотерапия (N=126)^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%.

При пациенти с ХМЛ с резистентност или непоносимост към иматиниб, цитопениите (тромбоцитопения, неутропения и анемия) са постоянна находка. Въпреки това появата на цитопениите има ясна зависимост от етапа на заболяването. Честотата на отклонения в хематологичните показатели степен 3 и 4 е представена в Таблица 6.

Таблица 6: 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) ^a	Напреднала фаза (n=157) ^b	Миелоидна бластна фаза (n=74) ^b	Лимфоидна бластна фаза и Ph+ ОЛЛ (n=168) ^a
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.

b 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 миелосупресия 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 миелосупресия.

Биохимия

В изпитване при новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, степен 3 или 4 хипофосфатемия е докладвана при 4 % от пациентите, приемащи дазатиниб и степен 3 или 4 повишаване на 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 понижаване 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 четирите 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 Rh+ CML-CP е сравним с този при възрастни. Профилът на безопасност на дазатиниб, приложен в комбинация с химиотерапия при педиатрични пациенти с Rh+ 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 теглото и трябва да бъдат наблюдавани внимателно (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

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 една седмица е докладвано при двама пациенти, като и при двамата се наблюдава значително понижаване на броя на тромбоцитите. Тъй като дазатиниб е свързан с 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: L01XE06.

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 PDGFR¹ 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.

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 четири неконтролирани, отворени клинични изпитвания фаза II с едно рамо. Едно 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 две 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 едно открито, рандомизирано, сравнително фаза III изпитване при възрастни пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ.

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

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

Общо 2 712 пациенти са били подложени на оценка в клинични изпитвания; от тях 23% са били ≥ 65 годишна възраст, а 5% са били ≥ 75 години.

Ph+ ОЛЛ

Отворено, многоцентрово проучване с едно рамо е проведено при пациенти с Ph+ ОЛЛ, с непоносимост или резистентност към предшестващо лечение с иматиниб. Общо 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 продължителност 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 7. За отбелязване е, че големият хематологичен отговор (ГХО) е постигнат бързо (най-често в рамките на 55 дни при пациентите с Ph+ ОЛЛ).

Таблица 7: Ефикасност на дазатиниб при клинични изпитвания фаза II с едно рамо^a

	Ph+ ОЛЛ (n=46)
Хематологичен отговор^b (%)	
MaHR (95% CI)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	7% (1-18)



Продължителност на MaHR (%; по Kaplan-Meier)	
1 година	32% (8-56)
2 години	24% (2-47)
Цитогенетичен отговор^a (%)	
MCyR (95% CI)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (39-69)
Преживяемост (%; по Kaplan-Meier)	
Без прогресия	
1 година	21% (9-34)
2 години	12% (2-23)
Общо	
1 година	35% (20-51)
2 години	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.

⁶ 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 (Ph+ОЛЛ): WBC < определената ULN, ANC > 1 000/mm³, тромбоцити > 100 000/mm³, няма бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък < 5%, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, < 20% базофили в периферната кръв и без екстрамедуларно включване.

NEL: същите критерии както за CHR, но ANC > 500/mm³ и < 1 000/mm³, или тромбоцити > 20 000/mm³ и < 100 000/mm³.

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

n/a = не приложимо; 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 Ph+ ОЛЛ, които имат резистентност или непоносимост към иматиниб

Две 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.

В изпитване при напреднала фаза 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 0,03-31 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% доверителен интервал [-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 8.

Таблица 8: Ефективност на дазатиниб в проучване на фаза III за оптимизиране на дозата: (2-годишни резултати)^a

	Ph+ ОЛЛ (n=40)
MaHR⁶	38%
(95% CI)	(23-54)
CHR⁶	35%
(95% CI)	(19-49)
NEL⁶	5%
(95% CI)	(1-17)
MCyR^a	70%
(95% CI)	(54-83)
CCyR	50%



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

б 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 $\leq 100,000/\text{mm}^3$.

в МСyR комбинира пълния (0% Ph+ метафази) и частичния ($> 0\%$ -35%) отговор.

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

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.

Педиатрични пациенти с ОЛЛ

Ефикасността на дазатиниб в комбинация с химиотерапия е оценена в основно проучване с педиатрични пациенти на възраст над една 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 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ по схема на прилагане без прекъсване до 24 месеца в комбинация с химиотерапия. Осемдесет и двама пациенти са получавали само дазатиниб таблетки, 24 пациенти са получавали поне веднъж прах за перорална суспензия, 8 от които са получавали само прах за перорална суспензия. Основната 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 (EFS), която е била 65,5% (55,5, 73,7).

Честотата на пациентите, негативни за минимално остатъчно заболяване (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 ($AUC_{0-\infty}$) 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.

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на пациентите, се установява че вариабилността на експозицията на дазатиниб се дължи главно на вариабилност в



бионаличността при различни условия (44% CV) и в по-малка степен на вариабилност в бионаличността и клирънса между различните пациенти (съответно 30% и 32% CV). Не се очаква случайната вариабилност на експозицията при различни условия да повлияе на кумулативната експозиция и ефикасността или безопасността.

Разпределение

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

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

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 пациенти 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 са приемали таблетната форма, а 32 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 две 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 популяционен фармакокинетичен модел (РРК), 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, хематопоеичната и лимфната системи. Стомашно-чревната токсичност е дозолимитираща при плъхове и маймуни, като тънките черва представляват постоянен прицелен орган. При плъхове, минимално до леко понижаване на еритроцитните параметри е 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, хемопоеичната 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 кървене *in vivo*, но не води до появата на спонтанна хеморагия.

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

Дазатиниб не е мутагенен при *in vitro* тестове с бактериални клетки (тест на Ames) и не е показал генотоксичност при *in vivo* микронуклеарен тест 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 терапевтична доза (въз основа на AUC).

В двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове са прилагани перорални дози дазатиниб от 0,3, 1, и 3 mg/kg/ден. Най-високата доза води до ниво на плазмена експозиция



(AUC) общо взето еквивалентно на тази при човек, която би се получила в препоръчителния интервал на началните дози 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

Хидроксипропилцелулоза

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат (E572)

Талк

Съполимер на метакрилова киселина и метил-метакрилат (1:2)

Филмово покритие: опадрай бял 05U180001

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Средноверижни триглицериди

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al/Al блистери

HDPE бутилка

Дазатиниб Фармадвайс 20 mg, 50 mg и 70 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 56 филмирани таблетки или 60 x 1 филмирани таблетки и в картонени кутии, съдържащи 1 бутилка с 60 филмирани таблетки.

Дазатиниб Фармадвайс 80 mg, 100 mg и 140 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи блистер с 30 таблетки или 30 x 1 филмирани таблетки и в картонени кутии, съдържащи 1 бутилка с 30 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 експозиция. 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

Фармадвайс ЕООД
ул. "Бузлуджа" № 54
1463 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дазатиниб Фармадвайс 20 mg филмирани таблетки Рег. № 20200194

Дазатиниб Фармадвайс 50 mg филмирани таблетки Рег. № 20200195

Дазатиниб Фармадвайс 70 mg филмирани таблетки Рег. № 20200196

Дазатиниб Фармадвайс 80 mg филмирани таблетки Рег. № 20200197

Дазатиниб Фармадвайс 100 mg филмирани таблетки Рег. № 20200198

Дазатиниб Фармадвайс 140 mg филмирани таблетки Рег. № 20200199

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

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 2020 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

