

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 27 mg laktozy jednowodnej.

SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 67,5 mg laktozy jednowodnej.

SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 70 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 94,5 mg laktozy jednowodnej.

SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 108 mg laktozy jednowodnej.

SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 135,0 mg laktozy jednowodnej.

SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 140 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 189 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS" na jednej stronie oraz napisem "527" na drugiej stronie.

SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS" na jednej stronie oraz napisem "528" na drugiej stronie.

SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS" na jednej stronie oraz napisem "524" na drugiej stronie.

SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, trójkątne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS 80" na jednej stronie oraz napisem "855" na drugiej stronie.

SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS 100" na jednej stronie oraz napisem "852" na drugiej stronie.

SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS 140" na jednej stronie oraz napisem "857" na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SPRYCEL jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych, leczenie z użyciem produktu SPRYCEL prowadzono do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia przez pacjenta. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu cytogenetycznej lub molekularnej odpowiedzi [w tym pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. complete cytogenetic response, CCyR), większej odpowiedzi molekularnej (ang. major molecular response, MMR i MR4.5) na odległe skutki choroby.

Produkt SPRYCEL jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg, umożliwia to podanie zalecanej dawki. Zwiększenie lub zmniejszenie dawki zależy od odpowiedzi na leczenie i tolerancji przez pacjenta.

Zwiększanie dawki

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

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego podczas badań klinicznych stosowano przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki lub zakończenie terapii. Stosowano także, w zależności od wskazań, przetoczenia masy czerwonych krwinek oraz przetoczenia płytek krwi. U pacjentów z przedłużającym się zahamowaniem czynności szpiku kostnego stosowano hematopoetyczny czynnik wzrostu.

W Tabeli 1. podsumowano wskazówki dotyczące zmiany dawkowania.

Tabela 1.: Dostosowanie dawki w przypadku granulocytopenii i trombocytopenii

Faza przewlekła CML (dawka początkowa 100 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l oraz liczba płytek krwi ≥ 50 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce. 3. W przypadku spadku liczby płytek krwi < 25 x 10⁹/l oraz (lub) ANC < 0,5 x 10⁹/l utrzymujących się przez > 7 dni, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1 i włączyć leczenie w mniejszej dawce, 80 mg raz na dobę w przypadku drugiego epizodu. W przypadku trzeciego epizodu należy zmniejszyć dawkę do 50 mg raz na dobę (u nowo zdiagnozowanych pacjentów) lub zaprzestać leczenia u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie zawierające imatynib.
Faza akceleracji lub faza przełomu blastycznego CML i ALL Ph+ (dawka początkowa 140 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek krwi < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sprawdzić czy cytopenia jest związana z białaczką (aspiracja szpiku kostnego lub biopsja). 2. Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką należy wstrzymać leczenie aż do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l i liczba płytek krwi ≥ 20 x 10⁹/l oraz ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce początkowej. 3. W przypadku nawrotu cytopenii, powtórzyć punkt 1 i ponownie rozpocząć leczenie w mniejszej dawce, 100 mg raz na dobę (drugi epizod) lub 80 mg raz na dobę (trzeci epizod). 4. Jeśli cytopenia związana jest z białaczką należy rozważyć zwiększenie dawki do 180 mg raz na dobę

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

Niehematologiczne działania niepożądane

Jeśli po podaniu dazatynibu wystąpi umiarkowane, stopnia 2., niehematologiczne działanie niepożądane, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, należy wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli działanie niepożądane pojawia się kolejny raz należy zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkiego niehematologicznego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy otrzymywali 100 mg raz na dobę, zaleca się zmniejszenie dawki do 80 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki z 80 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli

jest to konieczne. U pacjentów w fazie zaawansowanej CML lub z ALL Ph+, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne.

Wysięk w jamie opłucnej

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego SPRYCEL u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby produkt SPRYCEL należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu SPRYCEL u pacjentów z niewydolnością nerek (z badań wykluczano nowo zdiagnozowanych pacjentów z CML w fazie przewlekłej ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 razy większym niż górna granica normy oraz pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 raza większym niż górna granica normy). Ponieważ klirens nerkowy dazatynibu i jego metabolitów wynosi < 4%, u pacjentów z niewydolnością nerek nie należy spodziewać się zmniejszenia całkowitego klirensu ogólnoustrojowego.

Sposób podawania

SPRYCEL musi być podawany doustnie.

Nie wolno rozkruszać ani dzielić tabletek powlekanych, aby zminimalizować ryzyko narażenia skóry na kontakt z lekiem, tabletki muszą być połykane w całości. Mogą być podawane niezależnie od posiłków i należy podawać je o tej samej porze rano lub wieczorem.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Klinicznie istotne interakcje

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

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i innych produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny,

soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib (patrz punkt 4.5).

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

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

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i antagonistów receptora H₂ (np. famotydyny), inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazolu), lub wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu może zmniejszyć ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania antagonistów receptora H₂ i inhibitorów pompy protonowej, a leki zawierające wodorotlenek aluminium/wodorotlenek magnezu powinny być podawane do 2 godzin przed lub w 2 godziny po podaniu dazatynibu (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych, po jednorazowym podaniu, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową (patrz punkty 4.2 i 5.2). Ze względu na ograniczenia tego badania, zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu dazatynib pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Ważne działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Stosowanie dazatynibu wiąże się z wystąpieniem niedokrwistości, granulocytopenii oraz trombocytopenii. Do ich wystąpienia dochodzi wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z ALL Ph+, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z ALL Ph+ badanie morfologii krwi z rozmazem należy przeprowadzać co tydzień w trakcie pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów z CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy przeprowadzać co 2 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest najczęściej odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Krwawienie

U pacjentów z CML w fazie przewlekłej (n=548), krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 5 pacjentów (1%) otrzymujących dazatynib. W badaniach klinicznych u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej, otrzymujących zalecaną dawkę leku SPRYCEL (n=304), ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u 1% pacjentów. W jednym przypadku zakończyło się ono zgonem, a związane było z małopłytkowością stopnia 4. według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 6% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej i w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej. Większość działań niepożądanych związanych z krwawieniem u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.8). Ponadto, badania z zastosowaniem płytek krwi w warunkach *in vitro* i *in vivo* sugerują, że stosowanie produktu SPRYCEL wpływa w odwracalny sposób na aktywację płytek.

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

Retencja płynów

Dazatynib powoduje retencję płynów. W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 13 pacjentów (5%) w badanej grupie stosującej dazatynib i u 2 pacjentów (1%) w badanej grupie stosującej imatynib po co najmniej 60 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.8). Spośród wszystkich pacjentów z CML w fazie zaawansowanej leczonych lekiem SPRYCEL ciężka retencja płynów wystąpiła u 32 pacjentów (6%) otrzymujących SPRYCEL w zalecanej dawce (n=548). W badaniach klinicznych u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej, otrzymujących SPRYCEL w zalecanej dawce (n=304), retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 8% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 1% pacjentów. Wśród tych pacjentów, niekardiogenne obrzęki płuc stopnia 3. lub 4. i nadciśnienie płucne obserwowano u 1% pacjentów.

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

Tętniczne nadciśnienie płucne (TNP)

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

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

Wydłużenie odstępu QT

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

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

Działania niepożądane związane z sercem

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

Jeśli wystąpią ww. objawy podmiotowe i przedmiotowe, zaleca się aby lekarz przerwał podawanie dazatynibu. Po powrocie do zdrowia, przed wznowieniem podawania dazatynibu, należy wykonać ocenę czynnościową. Dazatynib można podać w niezmienionej dawce w przypadku działań niepożądanych łagodnych do umiarkowanych (\leq stopień 2.), a w przypadku ciężkich działań niepożądanych (\geq stopień 3.) w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.2). Pacjentów kontynuujących leczenie należy okresowo badać.

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

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

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

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera 135 mg jednowodnej laktozy w 100 mg dawce dobowej i 189 mg laktozy jednowodnej w 140 mg dawce dobowej. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje czynne, które mogą zwiększać osoczowe stężenie dazatynibu w osoczu

Z badań przeprowadzonych *in vitro* wynika, że dazatynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie dazatynibu i produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np.

ketokonazolu, itraconazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny, soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się ogólnoustrojowego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib.

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

Substancje czynne, które mogą zmniejszać osoczowe stężenie dazatynibu

W przypadku, gdy dazatynib był podany po uprzednim 8 dniowym podawaniu wieczorem 600 mg ryfampicyny, leku silnie indukującego CYP3A4, pole pod krzywą (AUC) dazatynibu zmniejszyło się o 82%. Inne produkty lecznicze zwiększające aktywność CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub produkty roślinne zawierające ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) mogą także zwiększać metabolizm i zmniejszać stężenie dazatynibu w osoczu. Dlatego, nie zaleca się stosowania silnych induktorów CYP3A4 z dazatynibem. W przypadku pacjentów, u których wskazane jest stosowanie ryfampicyny lub innych induktorów CYP3A4, należy stosować alternatywne produkty lecznicze o słabszym działaniu indukującym enzymy.

Antagoniści receptora histaminowego typu 2 oraz inhibitory pompy protonowej

Przewlekłe hamowanie wydzielania żołądkowego, przez antagonistów H₂ lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może, prawdopodobnie, zmniejszać ekspozycję na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę leku zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki produktu SPRYCEL zmniejszało ekspozycję na dazatynib o 61%. W badaniu na 14 zdrowych ochotnikach, którym podano pojedynczą dawkę 100 mg produktu SPRYCEL w 22 godziny po 4-dniowym podawaniu 40 mg omeprazolu w stanie stacjonarnym, stwierdzono zmniejszenie wartości AUC dazatynibu o 43% i wartości C_{max} dazatynibu o 42%. U pacjentów leczonych produktem SPRYCEL, zamiast stosowania antagonistów receptora H₂ lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zobojętniające sok żołądkowy (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy

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

Substancje czynne, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem dazatynibu

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratu CYP3A4 może zwiększyć ekspozycję na substrat CYP3A4. W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, podanie dazatynibu w dawce 100 mg zwiększało ekspozycję na symwastatinę, która jest znanym substratem CYP3A4, przez zwiększenie AUC o 20% oraz C_{max} o 37%. Nie można wykluczyć, że działanie to jest silniejsze po wielokrotnym podaniu dazatynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując substraty CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (jak np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydil lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) u pacjentów otrzymujących produkt dazatynibu (patrz punkt 4.4).

Z danych *in vitro* wynika możliwe ryzyko interakcji z substratami CYP2C8, takimi jak glitazony.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zarówno mężczyźni aktywni seksualnie, jak i kobiety w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Na podstawie danych dotyczących stosowania u ludzi istnieje podejrzenie, że dazatynib wywołuje wady wrodzone, w tym wady cewy nerwowej i ma szkodliwe działanie farmakologiczne na płód, gdy jest podawany podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu SPRYCEL nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia dazatynibem. W przypadku stosowania produktu SPRYCEL w czasie ciąży, pacjentka musi być poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

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

Płodność

Wpływ dazatynibu na plemniki nie jest znany (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane poniżej dane odnoszą się do stosowania produktu SPRYCEL u 2712 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, w tym 324 pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej i 2388 pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub ALL Ph+. Mediana czasu leczenia u 2712 pacjentów stosujących SPRYCEL wynosiła 19,2 miesiące (zakres 0-93,2 miesiące). W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, z co najmniej 5-letnim okresem obserwacji, mediana leczenia wynosiła około 60 miesięcy dla produktu SPRYCEL (zakres 0,03-72,7 miesięcy) i dla imatynibu (zakres 0,3-74,6 miesięcy). Mediana czasu leczenia u 1618 pacjentów we wszystkich fazach przewlekłych CML wynosiła 29 miesięcy (zakres 0-92,9 miesiąca). U 1094 pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub ALL Ph+, mediana czasu leczenia pacjentów wynosiła 6,2 miesiące (zakres 0-9,32 miesiące). Wśród 2712 leczonych pacjentów 18% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% pacjentów miało ≥ 75 lat.

U większości pacjentów leczonych produktem SPRYCEL występowały w pewnym okresie leczenia działania niepożądane. W ogólnej populacji 2712 pacjentów leczonych produktem SPRYCEL, u 520 (19%) pacjentów wystąpiły działania prowadzące do przerwania leczenia. Nasilenie przeważającej części objawów było od łagodnego do umiarkowanego.

W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, z powodu działań niepożądanych przerwano leczenie u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i u 4% pacjentów leczonych imatynibem z co najmniej 12-miesięcznym okresem obserwacji. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączne wskaźniki przerwania leczenia wynosiły, odpowiednio 14% i 7%. Wśród 1618 pacjentów leczonych dazatynibem z CML w fazie przewlekłej, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 329 (20,3%) pacjentów, a wśród 1094 pacjentów leczonych dazatynibem w zaawansowanej fazie choroby, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 191 (17,5%) pacjentów.

Większość pacjentów CML w fazie przewlekłej, którzy nie tolerowali imatynibu, mogło być leczonych produktem SPRYCEL. W badaniach klinicznych z 24-miesięcznym okresem obserwacji u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, którzy nie tolerowali imatynibu, u 10 z 215 pacjentów wystąpił ten sam 3. lub 4. stopień toksyczności niehematologicznej po podaniu produktu SPRYCEL co po wcześniejszym podaniu imatynibu. Po zmniejszeniu dawki 8 z 10 pacjentów tolerowało zmniejszoną dawkę i mogło kontynuować leczenie produktem SPRYCEL.

U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w oparciu o co najmniej 12-miesięczny okres obserwacji były retencja płynów (włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej) (19%), biegunka (17%), bóle głowy (12%), wysypka (11%), bóle kostno-mięśniowe (11%), nudności (8%), zmęczenie (8%), ból mięśni (6%), wymioty (5%) i zapalenie mięśni (4%). Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączne wskaźniki występowania wysypki (14%), bólu mięśniowo-szkieletowego (14%), bólu głowy (13%), zmęczenie (11%), nudności (10%), bólu mięśni (7%), wymiotów (5%) i zapalenia lub skurczów mięśni (5%) zwiększyły się o $\leq 3\%$. Łączne wskaźniki występowania retencji płynów i biegunki wynosiły, odpowiednio 39% i 22%. U pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem leczonych produktem SPRYCEL najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były retencja płynów (włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej), biegunka, bóle głowy, nudności, wysypki skórne, duszność, krwawienie, zmęczenie, bóle kostno-mięśniowe, zakażenie, wymioty, kaszel, ból brzucha i gorączka. Gorączka neutropeniczna związana ze stosowaniem leku wystąpiła u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem.

W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem zalecano zakończenie leczenia imatynibem co najmniej na 7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem SPRYCEL.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu SPRYCEL oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiły następujące działania niepożądane, z wyjątkiem nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, (Tabela 2.). Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu).

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

Tabela 2.: Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Bardzo często</i>	zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne)
<i>Często</i>	zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem <i>Herpes</i> , zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa (w tym niezbyt częste przypadki zakończone zgonem)
<i>Nieznana</i>	reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często</i>	mielosupresja (w tym niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość)
<i>Często</i>	gorączka z granulocytopenią
<i>Niezbyt często</i>	powiększenie węzłów chłonnych, limfopenia
<i>Rzadko</i>	aplazja układu czerwono krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia endokrynologiczne	
<i>Niezbyt często</i>	niedoczynność tarczycy
<i>Rzadko</i>	nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często</i>	zaburzenia łaknienia ^a , hiperurykemia
<i>Niezbyt często</i>	zespół rozpadu guza, odwodnienie, hipoalbuminemia, hipercholesterolemia
<i>Rzadko</i>	cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często</i>	depresja, bezsenność
<i>Niezbyt często</i>	lęk, stan splątania, niestabilność emocjonalna, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często</i>	bóle głowy
<i>Często</i>	neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność
<i>Niezbyt często</i>	krwawienie w OUN ^{*b} , omdlenie, drżenia, niepamięć, zaburzenia równowagi
<i>Rzadko</i>	udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne (TIA), drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII, otępienie, ataksja
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchota oczu
<i>Niezbyt często</i>	upośledzenie widzenia, zapalenia spojówek, światłowstręt, nasilone łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Często</i>	szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	utrata słuchu, zawroty głowy
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^{*c} , wysięk osierdziowy*, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca
<i>Niezbyt często</i>	zawał serca (czasem zakończony zgonem)*, wydłużenie odstępu QT*, zapalenie osierdza, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca, nieprawidłowości załamka T w EKG, zwiększenie aktywności troponiny
<i>Rzadko</i>	przerost prawej komory, zapalenia mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy, wydłużenie odstępu PR w elektrokardiogramie, choroba wieńcowa, zapalenie opłucnej i osierdza
<i>Nieznana</i>	migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	krwotok ^{*d}
<i>Często</i>	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył
<i>Rzadko</i>	zakrzepica żył głębokich, zatorowość, sinica marmurkowata
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo często</i>	wysięk w jamie opłucnej*, duszność
<i>Często</i>	obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc, kaszel
<i>Niezbyt często</i>	nadciśnienie tętnicze płucne, skurcz oskrzeli, astma
<i>Rzadko</i>	zakrzepica płucna, ostry zespół zaburzeń oddychania
<i>Nieznana</i>	śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często</i>	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
<i>Często</i>	krwawienie z przewodu pokarmowego*, zapalenie okrężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej
<i>Niezbyt często</i>	zapalenie trzustki (w tym ostre zapalenie trzustki), owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, dysfagia, choroba refluksowa przełyku
<i>Rzadko</i>	gastroenteropatia związana z utratą białka, niedrożność jelita, przetoka odbytu
<i>Nieznana</i>	śmiertelne krwawienie z przewodu pokarmowego*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Niezbyt często</i>	zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, cholestaza

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często</i>	wysypka skórna ^c
<i>Często</i>	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
<i>Niezbyt często</i>	agranulocytowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodistezji dłoniowo-podeszwowej, zaburzenia dotyczące włosów
<i>Rzadko</i>	leukoklastyczne zapalenie naczyń, zwłóknienie skóry
<i>Nieznana</i>	zespół Stevensa-Johnsona ^f
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często</i>	bóle kostno-mięśniowe
<i>Często</i>	bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni
<i>Niezbyt często</i>	rabdomioliza, martwica kości, zapalenie mięśni, zapalenie ścięgien, zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	zaburzenie czynności nerek (w tym niewydolność nerek), częste oddawanie moczu, proteinuria
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
<i>Rzadko</i>	aborcja
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	obrzęk obwodowy ^g , zmęczenie, gorączka, obrzęk twarzy ^h
<i>Często</i>	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony ^{*i} , dreszcze
<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, inne obrzęki obwodowe ^j
<i>Rzadko</i>	zaburzenia chodu
Badania diagnostyczne	
<i>Często</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
<i>Niezbyt często</i>	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	stłuczenia

^a W tym zmniejszenie apetytu, wczesne uczucie sytości, zwiększenie apetytu.

^b W tym krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podwardówkowy i krwotok podtwardówkowy.

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

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

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

^f po wprowadzeniu do obrotu, odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona. Nie można było ustalić, czy te śluzówkowo-skinne działania niepożądane były bezpośrednio związane z produktem SPRYCEL czy z produktami leczniczymi stosowanymi jednocześnie.

^g obrzęk opadowy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy.

- ^h obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk warg, obrzęk płamki, obrzęk ust, obrzęk oczodołu, obrzęk okołoczodołowy, opuchnięcie twarzy.
- ⁱ przeciążenie płynami, zatrzymanie płynów, obrzęki w przewodzie pokarmowym, obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk z powodu choroby serca, wysięk okołonerkowy, obrzęk pozabiegowy, obrzęk trzewny.
- ^j opuchnięcie narządów płciowych, obrzęk w miejscu nacięcia, obrzęk narządów płciowych, obrzęk prącia, opuchnięcie prącia, obrzęk moszny, opuchnięcie skóry, opuchnięcie jądra, opuchnięcie sromu i pochwy.
- * Dodatkowe dane patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Mielosupresja

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

Krwawienia

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

Retencja płynów

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

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

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

Wysięk opłucnowy był zazwyczaj odwracalny i ustępował po odstawieniu produktu SPRYCEL i zastosowaniu diuretyków lub innych odpowiednich metod leczenia wspomagającego (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wśród pacjentów leczonych dazatynibem, u których wystąpił związany z lekiem wysięk opłucnowy (n=73), u 45 (62%) przerwano podawanie leku, a u 30 (41%) zredukowano jego dawkę. Dodatkowo 34 (47%) pacjentów otrzymało diuretyki, 23 (32%) otrzymało kortykosteroidy, a 20 (27%) otrzymało zarówno kortykosteroidy, jak i diuretyki. U 9 (12%) pacjentów wykonano terapeutyczny drenaż jamy opłucnej.

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

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

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

Tętniczne nadciśnienie płucne (TNP)

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

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony produktem SPRYCEL miał QTcF > 500 msec po co najmniej 12 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.4). Nie zgłoszono żadnych dodatkowych pacjentów z wartością QTcF > 500 msec po co najmniej 60 miesiącach obserwacji.

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

Działania niepożądane związane z sercem

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

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

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

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w fazie przewlekłej CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem (mediana czasu leczenia 30 miesiące), częstość występowania wysięku w jamie opłucnej i zastoinowej niewydolność serca/zaburzenia czynności serca była mniejsza u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w dawce 100 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w dawce 70 mg podawanej dwa razy na dobę. Również mielosupresję obserwowano rzadziej w leczonych grupach po podaniu 100 mg raz na dobę (patrz poniżej Badania diagnostyczne). Mediana czasu leczenia w grupie z zastosowaniem dawki 100 mg raz na dobę wynosiła 37 miesięcy (zakres 1-91 miesięcy). Skumulowana częstość występowania wybranych działań niepożądanych, które zaobserwowano po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę, przedstawiono w Tabeli 3a.

Tabela 3a: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania (nietolerancja lub oporność na imatynib w fazie przewlekłej CML)^a

	Co najmniej 2-letni okres obserwacji		Co najmniej 5-letni okres obserwacji		Co najmniej 7-letni okres obserwacji	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów					
Biegunka	27	2	28	2	28	2
Retencja płynów	34	4	42	6	48	7
Obrzęk powierzchniowy	18	0	21	0	22	0
Wysięk opłucnowy	18	2	24	4	28	5
Obrzęk uogólniony	3	0	4	0	4	0
Wysięk osierdziowy	2	1	2	1	3	1
Nadciśnienie płucne	0	0	0	0	2	1
Krwotok	11	1	11	1	12	1
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2	1	2	1	2	1

^a Wyniki badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania w populacji z zastosowaniem zalecanej dawki początkowej 100 mg raz na dobę (n=165)

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej i ALL Ph+, mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy dla fazy akceleracji w CML, 3 miesiące dla mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML, 4 miesiące dla limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML i 3 miesiące dla ALL Ph+. Wybrane działania niepożądane, które zaobserwowano po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej 140 mg raz na dobę przedstawiono w Tabeli 3b. Oceniano również schemat dawkowania 70 mg dwa razy na dobę. Schemat dawkowania 140 mg raz na dobę miał profil skuteczności porównywalny ze schematem dawkowania 70 mg dwa razy na dobę, lecz z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

Tabela 3b: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: CML w fazie zaawansowanej i ALL Ph+^a

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

^a Wyniki badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania w populacji z zastosowaniem zalecanej dawki początkowej 140 mg raz na dobę (n=304) w 2-letnim okresie końcowej obserwacji.

^b W tym zaburzenia czynności komór, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomiopatia zastoinowa, niedomoga rozkurczowa, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Hematologia

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, po co najmniej 12 miesiącach obserwacji stwierdzono następujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%). Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączne wskaźniki występowania neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości wynosiły, odpowiednio 29%, 22% i 13%.

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

U pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stwierdzano zgodnie niedobór krwinek (małopłytkowość, neutropenię oraz niedokrwistość). Jednakże, występowanie niedoboru krwinek było oczywiście zależne od stadium choroby. Częstość występowania zaburzeń hematologicznych stopnia 3. lub 4. przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4.: Zaburzenia hematologiczne stopnia 3./4. wg CTC w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem^a

	Faza przewlekła (n= 165) ^b	Faza akceleracji (n= 157) ^c	Mieloblastycz na postać przełomu blastycznego (n= 74) ^c	Limfoblastycz na postać przełomu blastycznego i ALL Ph+ (n= 168) ^c
	Procent (%) pacjentów			
Wskaźniki hematologiczne				
Neutropenia	36	58	77	76
Małopłytkowość	23	63	78	74
Niedokrwistość	13	47	74	44

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

^b Wyniki badania CA180-034 w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę.

^c Wyniki badania CA180-035 w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 140 mg raz na dobę.

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

Łączne wskaźniki dotyczące cytopenii stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę były podobne po 2 i 5 latach, w tym dla: neutropenii (35% vs. 36%), trombocytopenii (23% vs. 24%) i niedokrwistości (13% vs. 13%).

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego stopnia 3. lub 4., powrót wartości morfotycznych krwi do normy następował w większości przypadków po krótkim okresie wstrzymania leku i (lub) zmniejszenia dawki. W przypadku 5% pacjentów konieczne było całkowite zakończenie podawania preparatu. W przeważającej części pacjenci kontynuowali leczenie bez nawrotu objawów supresji szpiku kostnego.

Biochemia

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, hipofosfatemię stopnia 3. lub 4. stwierdzono u 4% pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, a zwiększenie aktywności transaminaz oraz stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. stwierdzono u $\leq 1\%$ pacjentów po co najmniej 12 miesiącach obserwacji. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny wskaźnik

występowania hipofosfatemii stopnia 3. lub 4. wynosił 7%, zwiększonego stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. wynosił 1%, a zwiększenia aktywności transaminaz stopnia 3. lub 4. pozostał na poziomie < 1%. Nie zaprzestano leczenia produktem SPRYCEL z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

2-letni okres obserwacji

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

U około 5% pacjentów leczonych SPRYCEL, u których wyjściowe stężenie wapnia w surowicy krwi było prawidłowe, w którymś momencie leczenia występowała przemijająca hipokalcemia stopnia 3. lub 4. W przeważającej większości przypadków nie obserwowano związku pomiędzy obniżeniem stężenia wapnia a objawami klinicznymi. U pacjentów z hipokalcemią stopnia 3. lub 4. uzyskiwano zazwyczaj prawidłowe stężenie wapnia po doustnej suplementacji wapniem. Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3 i 4 obserwowano u pacjentów we wszystkich fazach CML, ale u pacjentów z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z ALL Ph+ ze zwiększoną częstością. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 3. lub 4. obserwowano u < 1% pacjentów w fazie przewlekłej CML, a u pacjentów w fazie zaawansowanej CML ze wzrastającą częstością od 1 do 4%.

Szczególne grupy

Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL u osób w podeszłym wieku i w populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie częściej obserwowanych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, wysięk opłucnowy, duszność, kaszel, krwotok w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, zaburzenia apetytu jest bardziej prawdopodobne i wystąpienie rzadziej obserwowanych działań niepożądanych takich jak wzdęcia, zawroty głowy, wysięk osierdziowy, zastoinowa niewydolność serca, zmniejszenie masy ciała jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy ich dokładnie monitorować (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu SPRYCEL w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Największe przedawkowanie po podaniu 280 mg na dobę przez jeden tydzień opisano u dwóch pacjentów i u obu stwierdzono istotne zmniejszenie ilości płytek. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), pacjenci, którzy przyjmują dawkę większą niż zalecana powinni być ściśle monitorowani w kierunku mielosupresji i należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE06

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Przeprowadzono cztery otwarte badania kliniczne II fazy, z jednym ramieniem, bez grupy kontrolnej, w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję imatynibu. Przeprowadzono także jedno nieporównawcze badanie z randomizacją pacjentów w fazie przewlekłej, u których nie uzyskano odpowiedzi po wstępnym leczeniu imatynibem w dawce 400 lub 600 mg. Początkowa dawka wynosiła 70 mg dazatynibu dwa razy na dobę. Dopuszczalne były zmiany dawki w celu poprawy skuteczności działania lub opanowania toksyczności (patrz punkt 4.2).

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

Skuteczność dazatynibu oceniana jest na podstawie odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych.

Trwałość odpowiedzi i oszacowany wskaźnik przeżycia dostarcza dodatkowych dowodów klinicznej skuteczności dazatynibu.

Badaniami klinicznymi objęto 2712 pacjentów, 23% pośród nich miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat.

Faza przewlekła CML - Pacjenci nowo zdiagnozowani

Przeprowadzono międzynarodowe, otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej produkt SPRYCEL w dawce 100 mg raz na dobę lub imatynib w dawce 400 mg raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym był procent potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (cCCyR) w ciągu 12 miesięcy. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania cCCyR (miara trwałości odpowiedzi), czas do wystąpienia cCCyR,

odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR), czas do wystąpienia MMR, czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS). Inne istotne wyniki skuteczności obejmowały odsetek chorych z CCyR i z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR). Badanie jest w toku.

Do badanych grup zrandomizowano 519 pacjentów: 259 do produktu SPRYCEL i 260 do imatynibu. Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona między obu badanymi grupami w odniesieniu do wieku (mediana wieku wynosiła 46 lat w grupie produktu SPRYCEL i 49 lat w grupie imatynibu; odpowiednio, 10% i 11% stanowili pacjenci w wieku 65 lat i więcej), płci (kobiety odpowiednio 44% i 37%) i rasy (odpowiednio, 51% i 55% rasa kaukaska; 42% i 37% rasa azjatycka). Na początku badania rozkład wg skali Hasforda był podobny w grupach otrzymujących produkt SPRYCEL i imatynib (odpowiednio, niskie ryzyko: 33% i 34%; pośrednie ryzyko 48% i 47%; wysokie ryzyko: 19% i 19%,).

W minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, 85% pacjentów randomizowanych do grupy produktu SPRYCEL i 81% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzeszanie leczenia w ciągu 12 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 3% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 5% pacjentów leczonych imatynibem.

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

Wyniki dotyczące skuteczności zebrano w Tabeli 5. W ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia cCCyR osiągnięto u statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej SPRYCEL w porównaniu do grupy otrzymującej imatynib. Skuteczność produktu SPRYCEL konsekwentnie wykazano w różnych podgrupach, w tym dotyczących wieku, płci i stopnia ryzyka wg skali Hasforda przed rozpoczęciem leczenia.

Tabela 5.: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej

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

w ciągu 48 miesięcy (95% CI)		
Czas do cCCyR	1,45 (1,20-1,77)	—
Czas do MMR	1,55 (1,26-1,91)	—
Trwałość cCCyR	0,81 (0,56-1,17)	—
w ciągu 60 miesięcy (95% CI)		
Czas do cCCyR	1,46 (1,20-1,77)	p=0,0001
Czas do MMR	1,54 (1,25-1,89)	p<0,0001
Trwałość cCCyR	0,79 (0,55-1,13)	p=0,1983

^a Potwierdzona pełna odpowiedź cytogenetyczna (cCCyR) jest definiowana jako odpowiedź stwierdzona w dwóch kolejnych oznaczeniach (w co najmniej 28 dniowym odstępie czasowym).

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

^c Większa odpowiedź molekularna (w jakimkolwiek czasie) była definiowana wg współczynnika BCR-ABL $\leq 0,1\%$ w oznaczeniu metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej ze standaryzacją zgodnie ze skalą międzynarodową. Są to łączne wskaźniki reprezentujące minimalny okres obserwacji w ciągu określonego czasu.

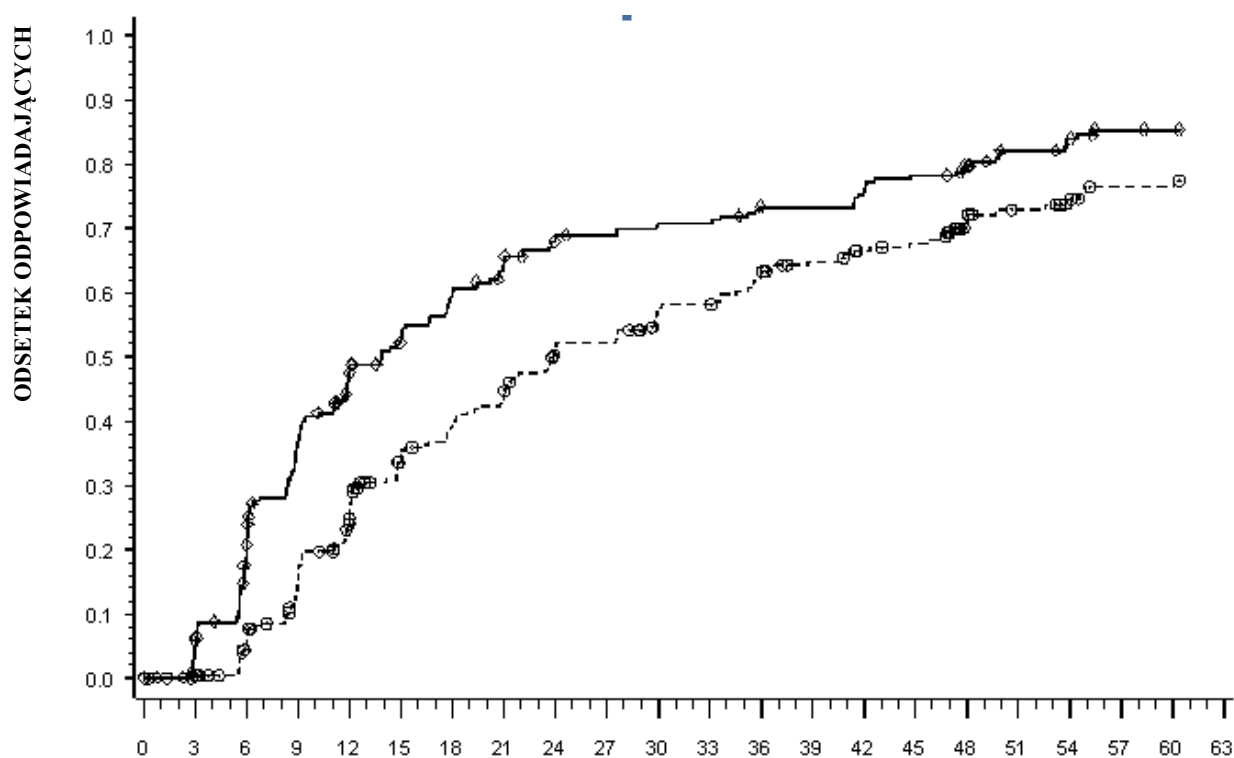
*Dostosowany do skali Hasforda i wskazujący istotność statystyczną w określonym na początku nominalnym poziomie istotności.

CI = przedział ufności

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

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

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



— Dazatynib
 ♦♦♦ Cenzurowane

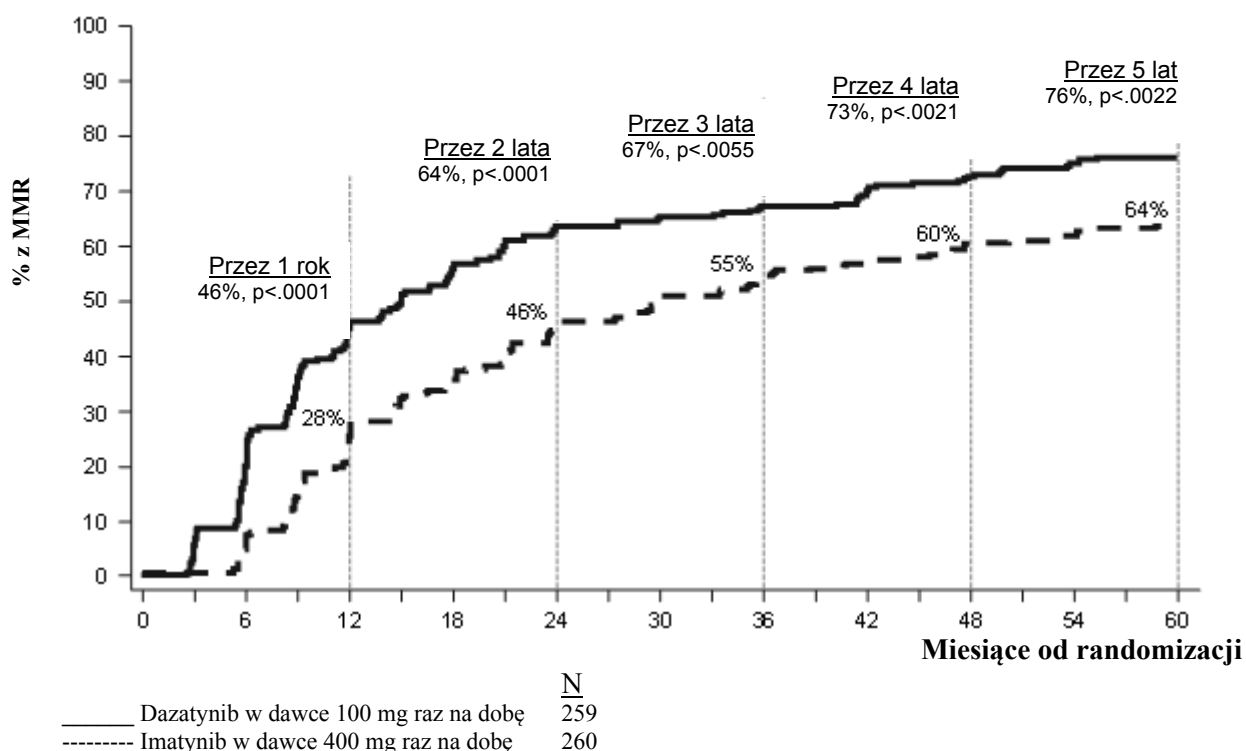
----- Imatynib
 ⊗⊗⊗ Cenzurowane

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

Wskaźniki cCCyR, odpowiednio, w grupach leczonych produktem SPRYCEL i imatynibem w ciągu 3 miesięcy (54% i 30%), 6 miesięcy (70% i 56%), 9 miesięcy (75% i 63%), 24 miesięcy (80% i 74%), 36 miesięcy (83% i 77%), 48 miesięcy (83% i 79%) i 60 miesięcy (83% i 79%) były współmierne z pierwszorzędnym punktem końcowym. Wskaźniki MMR, odpowiednio, w grupach leczonych produktem SPRYCEL i imatynibem w ciągu 3 miesięcy (8% i 0,4%), 6 miesięcy (27% i 8%), 9 miesięcy (39% i 18%), 12 miesięcy (46% i 28%), 24 miesięcy (64% i 46%), 36 miesięcy (67% i 55%), 48 miesięcy (73% i 60%) i 60 miesięcy (76% i 64%) były także współmierne z pierwszorzędnym punktem końcowym.

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

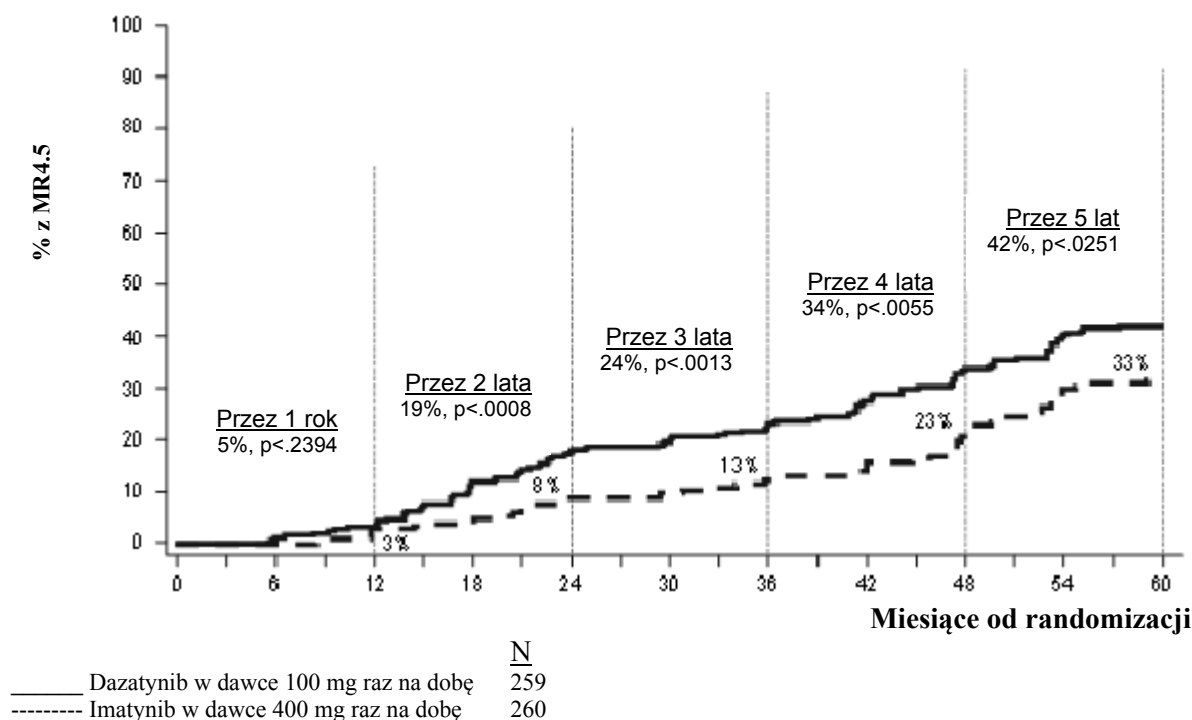
Wykres 2.: Wskaźniki MMR w czasie – wszyscy zrandomizowani pacjenci w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej



Odsetek pacjentów osiągających współczynnik BCR-ABL o wartości $\leq 0,01\%$ (zmniejszenie 4-log) w każdym czasie był większy w grupie leczonych produktem SPRYCEL w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (54,1% w stosunku do 45%). Odsetek pacjentów osiągających współczynnik BCR-ABL o wartości $\leq 0,0032\%$ (zmniejszenie 4,5-log) w każdym czasie był większy w grupie leczonych produktem SPRYCEL w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (44% w stosunku do 34%).

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

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



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

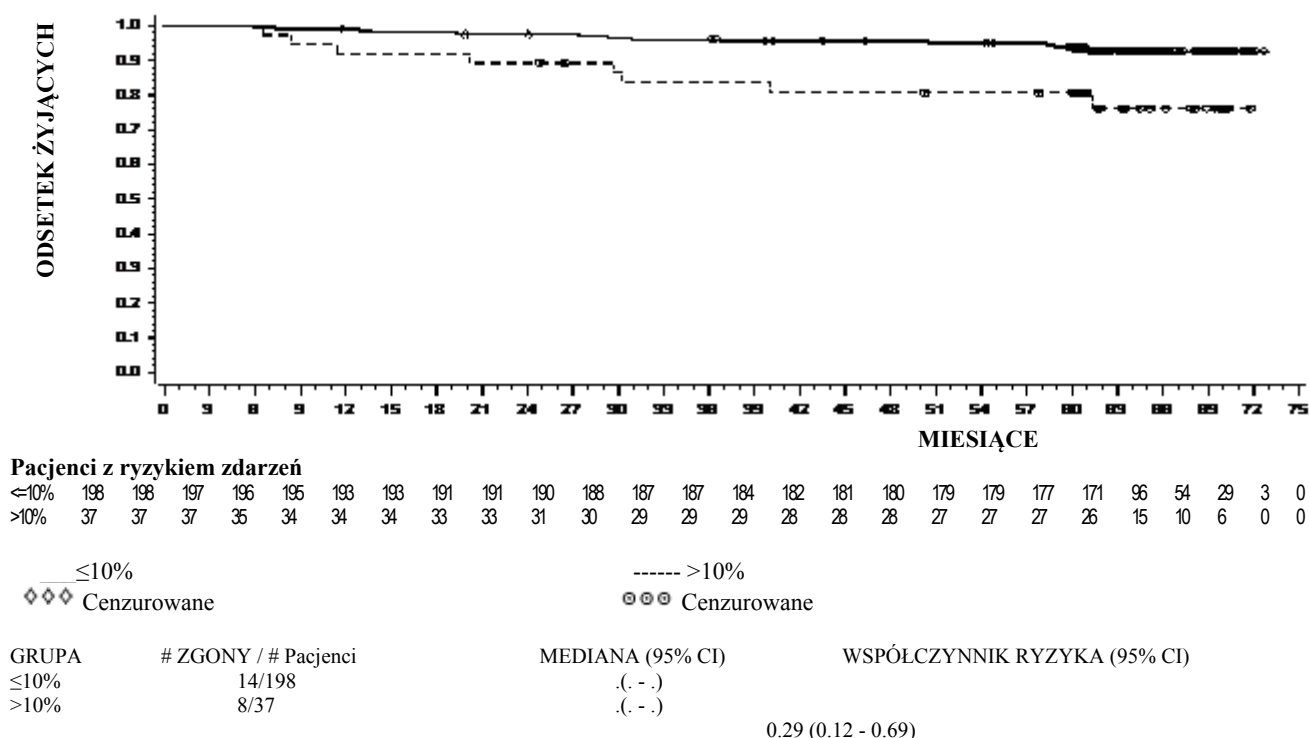
W dodatkowej analizie, więcej pacjentów leczonych dazatynibem (84%) uzyskało wczesną odpowiedź molekularną (definiowaną jako poziom BCR-ABL \leq 10% po 3 miesiącach) w porównaniu do pacjentów leczonych imatynibem (64%). Pacjenci uzyskujący wczesną odpowiedź molekularną mieli mniejsze ryzyko transformacji, wyższy wskaźnik czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wyższy wskaźnik całkowitego przeżycia (OS), jak przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6.: Pacjenci leczeni dazatynibem z BCR-ABL \leq 10% i $>$ 10% po 3 miesiącach

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

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

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



Progresję choroby definiowano jako zwiększenie liczby białych krwinek pomimo odpowiedniego leczenia, utratę CHR, częściowej CyR lub CCyR, przejście do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego lub zgon. Szacowany 60-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił 88,9% (CI: 84% - 92,4%) zarówno w grupie leczonej dazatynibem jak i imatynibem. Przejście w ciągu 60 miesięcy do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego występowało u mniejszej liczby pacjentów leczonych dazatynibem (n=8; 3%) w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem (n=15; 5,8%). Szacowany 60-miesięczny odsetek przeżyć pacjentów leczonych dazatynibem i imatynibem wynosił odpowiednio 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) i 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Nie było różnic w całkowitym czasie przeżycia (OS) (HR 1,01; 95% CI: 0,58 - 1,73; p=0,9800) i czasie przeżycia bez progresji choroby (PFS) (HR 1,00; 95% CI: 0,58 - 1,72; p=0,9998) między dazatynibem a imatynibem.

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

Faza przewlekła CML - Oporność lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie imatynibem

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

Badanie 1.

U pacjentów, u których wstępne leczenie imatynibem w dawce 400 lub 600 mg było nieskuteczne przeprowadzono badanie otwarte, randomizowane, nieporównawcze wieloośrodkowe. Pacjenci byli losowo przydzielani (2:1) do grupy otrzymującej dazatynib (70 mg dwa razy na dobę) lub imatynib (400 mg dwa razy na dobę). Przeniesienie do alternatywnego ramienia badania było dopuszczalne, jeśli u pacjentów stwierdzano progresję choroby lub nietolerancję leczenia mimo zmiany dawkowania. Pierwszorzędnym punktem końcowym był MCyR w 12 tygodniu. Otrzymane wyniki obejmują grupę

150 pacjentów: 101 było randomizowanych do grupy otrzymującej dazatynib, a 49 do grupy otrzymującej imatynib (wszyscy byli oporni na imatynib). Mediana czasu od momentu rozpoznania do randomizacji wynosiła 64 miesiące dla pacjentów otrzymujących dazatynib i 52 miesiące dla pacjentów otrzymujących imatynib. Wszyscy pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni. Po wcześniejszym leczeniu imatynibem całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. complete haematologic response, CHR) po leczeniu uzyskano u 93% spośród wszystkich pacjentów. Wcześniejszą dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) po leczeniu imatynibem osiągnęło 28% pacjentów w ramieniu dazatynibu i 29% pacjentów w ramieniu imatynibu. Mediana czasu leczenia wyniosła 23 miesiące dla dazatynibu (przy 44% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej) oraz 3 miesiące dla imatynibu (przy 10% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej). Dziewięćdziesiąt trzy procent pacjentów w ramieniu dazatynibu i 82% pacjentów w ramieniu imatynibu osiągnęło całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR) przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia.

W 3 miesiącu w ramieniu dazatynibu obserwowano częściej dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) (36%) niż w ramieniu imatynibu (29%). Warto zauważyć, że w ramieniu dazatynibu 22% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (ang. complete cytogenetic response, CCyR), podczas gdy w ramieniu imatynibu tylko 8% pacjentów osiągnęło taką odpowiedź. Po dłuższym czasie leczenia i okresie obserwacji (mediana 24 miesięcy) MCyR osiągnęło 53% pacjentów leczonych dazatynibem (CCyR u 44%) i 33% pacjentów leczonych imatynibem (CCyR u 18%) przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia. Spośród pacjentów, którzy przed włączeniem do badania otrzymywali imatynib w dawce 400 mg, MCyR osiągnęło 61% pacjentów otrzymujących dazatynib i 50% pacjentów otrzymujących imatynib.

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, procent pacjentów, u których MCyR utrzymała się przez 1 rok wynosił 92% (95% CI: [85%-100%]) dla dazatynibu (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) i 74% (95% CI: [49%-100%]) dla imatynibu (CCyR 100%). Procent pacjentów, u których MCyR utrzymał się przez 18 miesięcy wynosił 90% (95% CI: [82%-98%]) dla dazatynibu (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) i 74% (95% CI: [49%-100%]) dla imatynibu (CCyR 100%).

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, procent pacjentów, którzy mieli roczny okres przeżycia bez postępu choroby (ang. progression-free survival, PFS) wynosił 91% (95% CI: [85%-97%]) dla dazatynibu i 73% (95% CI: [54%-91%]) dla imatynibu. Procent pacjentów, którzy mieli dwuletni PFS wynosił 86% (95% CI: [78%-93%]) dla dazatynibu i 65% (95% CI: [43%-87%]) dla imatynibu.

Niepowodzenie leczenia, zdefiniowane jako progresja choroby lub przeniesienie do innego programu leczenia (brak odpowiedzi, nietolerancja badanego produktu leczniczego, itp), obserwowano u 43% pacjentów z ramienia dazatynibu oraz u 82% pacjentów z ramienia imatynibu.

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

Badanie 2.

U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję na imatynib przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem (tj. pacjentów, u których w czasie leczenia imatynibem, wystąpiły istotne objawy toksyczności, uniemożliwiające dalsze leczenie).

Sumarycznie 387 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (288 z opornością oraz 99 z brakiem tolerancji). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wyniosła 61 miesiące. Większość pacjentów (53%) otrzymywała wcześniej imatynib przez ponad 3 lata. Większość pacjentów z opornością (72%) otrzymywała > 600 mg imatynibu. Dodatkowo do leczenia imatynibem, 35% pacjentów otrzymywała wcześniejszą chemioterapię, 65% otrzymywało wcześniej interferon, a u 10% wykonywano uprzednio przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. U trzydziestu ośmiu procent pacjentów stwierdzono obecność podstawowych mutacji, o których wiadomo, że są odpowiedzialne za oporność na imatynib. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 24 miesiąca, przy 51% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 7. MCyR osiągnięto u 55% pacjentów opornych na imatynib i u 82% pacjentów, którzy nie tolerowali imatynibu. Po minimalnym czasie

obserwacji wynoszącym 24 miesiące, u 21 spośród 240 pacjentów, którzy osiągnęli dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) stwierdzono progresję choroby i u tych pacjentów nie osiągnięta została mediana czasu trwania dużej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, 95% (95% CI: [92%-98%]) procent pacjentów utrzymała MCyR przez 1 rok, a 88% (95% CI: [83%-93%]) utrzymała MCyR przez 2 lata. Procent pacjentów, u których CCyR utrzymał się przez 1 rok wynosił 97% (95% CI: [94%-99%]), a przez 2 lata 90% (95% CI: [86%-95%]). Czterdzieści dwa procent pacjentów opornych na imatynib, którzy nie uzyskali wcześniej MCyR po zastosowaniu imatynibu (n= 188) uzyskało MCyR po podaniu dazatynibu. Stwierdzono 45 różnych typów mutacji BCR-ABL u 38% pacjentów włączonych do tego badania. Całkowitą odpowiedź hematologiczną lub MCyR uzyskano u pacjentów z licznymi typami mutacji BCR-ABL związanymi z opornością na imatynib z wyjątkiem T315I. Procent MCyR w 2 roku był podobny, bez względu czy na początku leczenia pacjenci mieli mutacje BCR-ABL, P-loop mutacje czy nie mieli mutacji (odpowiednio 63%, 61% i 62%).

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

Większa odpowiedź molekularna po 24 miesiącach wynosiła 45% (35% dla pacjentów opornych na imatynib i 74% dla pacjentów, którzy nie tolerują imatynibu).

Faza akceleracji CML

U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję imatynibu przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 174 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (161 z opornością oraz 13 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 82 miesiące. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 14 miesiąca przy 31% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 46% (oceniony u 41 pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 7.

Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego CML

U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję imatynibu przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 109 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (99 z opornością oraz 10 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosił 48 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynib wyniosła 3,5 miesiąca przy 12% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 68% (oceniony u 19 pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 7.

Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML i ALL Ph+

U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z ALL Ph+ wykazujących oporność lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie imatynibem przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 48 pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (42 z opornością oraz 6 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 28 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 2% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 50% (oceniony u wszystkich 22 leczonych pacjentów z CCyR). Dodatkowo 46 pacjentów z ALL Ph+ otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (44 z opornością oraz 2 z brakiem tolerancji imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 18 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 7% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 52% (oceniony u wszystkich 25 leczonych pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 7. Warto zauważyć, że szybko osiągnęto dużą odpowiedź hematologiczną (MaHR) (w większości

przypadków w ciągu 35 dni od pierwszej dawki dazatynibu dla pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz w ciągu 55 dni dla pacjentów z ALL Ph+).

Tabela 7.: Skuteczność w badaniach II fazy z jednym ramieniem produktu SPRYCEL^a

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

Dane zebrane w tej tabeli pochodzą z badań, w których dawką początkową było 70 mg podawane dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa patrz punkt 4.2.

^a Wyniki zebrane dla pierwszorzędowych punktów końcowych zostały wytluszczone.

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

CHR (faza przewlekła CML): Krwinki białe (WBC) ≤ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi < 450000/mm³, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, < 20% granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

CHR (zaawansowana CML/ALL Ph+): WBC ≤ górnej granicy normy laboratoryjnej w danej instytucji, ANC ≥ 1000/mm³, płytki ≥ 100000/mm³, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, < 20% bazofili w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm³ i < 1000/mm³, lub płytki krwi ≥ 20000/mm³ i ≤ 100000/mm³.

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

n/a = nie dotyczy; CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

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

Badania kliniczne III fazy u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego i ALL Ph+, którzy byli oporni lub nietolerowali imatynibu

Wykonano dwa randomizowane, otwarte badania oceniające skuteczność dazatynibu podawanego raz na dobę w porównaniu do dazatynibu podawanego dwa razy na dobę. Poniżej opisane wyniki pochodzą z co najmniej 2-letniej i 7-letniej obserwacji od rozpoczęcia leczenia dazatynibem.

Badanie 1.

W badaniu fazy przewlekłej CML, u pacjentów opornych na imatynibu, głównym punktem końcowym był MCyR. Drugorzędowym punktem końcowym był MCyR podzielony przez dawkę

dobową u pacjentów opornych na imatynib. Do innych punktów drugorzędowych należały czas trwania MCyR, PFS, całkowity czas przeżycia. Całkowitą liczbę 670 pacjentów, z których 497 było opornych na imatynib, randomizowano do grup otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia dla wszystkich pacjentów nadal leczonych z co najmniej 5-letnim okresem obserwacji (n=205) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28-66 miesięcy). Mediana czasu leczenia dla wszystkich pacjentów po 7-letniej obserwacji wynosiła 29,8 miesięcy (zakres < 1-92,9 miesięcy).

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

Tabela 8.: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: oporność lub nietolerancja na imatynib w fazie przewlekłej CML (wyniki po 2 latach)^a

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

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

^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) (faza przewlekła CML): Krwinki białe (WBC) \leq GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi < 450000/mm³, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, liczba granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej < 20% oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

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

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

Tabela 9.: Długoterminowa skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu fazy III dotyczącym optymalizacji dawkowania: pacjenci z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją na imatynib^a

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

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

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

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, procent pacjentów utrzymujących MCyR przez 18 miesięcy, leczonych dazatynibem w dawce 100 mg raz na dobę wynosił 93% (95% CI: [88%-98%]).

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

Badanie 2.

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

Dla głównego punktu końcowego określającego skuteczność podawanie raz na dobę miało porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) do podawania dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; z 95% przedziałem ufności [-7,1% - 8,7%]); jednakże przy zastosowaniu schematu dawkowania 140 mg raz na dobę wykazano zwiększone bezpieczeństwo i tolerancję. Procenty odpowiedzi zebrano w Tabeli 10.

Tabela 10: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniach III fazy dotyczących optymalizacji dawkowania: faza zaawansowana CML i ALL Ph+ (wyniki po 2 latach)^a

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

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

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

CHR: Krwinki białe (WBC) \leq GGN laboratoryjnej w danej instytucji, ANC \geq 1000/mm³ płytki krwi $<$ 100 000/mm³, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku kostnym \leq 5%, $<$ 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, $<$ 20% granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC \geq 500/mm³ i $<$ 1000/mm³, lub płytki krwi \geq 20000/mm³ i \leq 100000/mm³.

^c MCyR obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą (0% Ph+ metaphases) jak i częściową ($>$ 0%-35%).

CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego SPRYCEL w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (translokacją BCR-ABL) i ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (translokacją BCR-ABL) (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Dazatynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym u pacjentów; stężenie maksymalne osiąga po 0,5-3 godzinach. Po podaniu doustnym, zwiększenie średniej ekspozycji (AUC_T) jest w przybliżeniu

proporcjonalny do zwiększenia dawki, w zakresie dawek od 25 mg do 120 mg dwa razy na dobę. Średni końcowy okres półtrwania dazatynibu u pacjentów wynosił w przybliżeniu 5-6 godzin.

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodu

Hydroksypropyloceluloza

Stearynian magnezu

Otoczka tabletki
Hypromeloza
Dwutlenek tytanu
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg tabletki powlekane

Blistry Aluminium/Aluminium (blistry z kalendarzem lub perforowane blistry podzielne na dawki pojedyncze).

Butelka wykonana z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zamknięta zatyczką z polipropylenu z zabezpieczeniem przed dziećmi.

Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek powlekanych w 4 blistrach z kalendarzem po 14 tabletek powlekanych w każdym.

Pudełko tekturowe zawierające 60 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 60 tabletkami powlekanyymi.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg, 140 mg tabletki powlekane

Blistry Aluminium/Aluminium (perforowane blistry podzielnych na dawki pojedyncze).

Butelka wykonana z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zamknięta zatyczką z polipropylenu z zabezpieczeniem przed dziećmi.

Pudełko tekturowe zawierające 30 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 30 tabletkami powlekanyymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tabletki powlekane złożone są z rdzenia pokrytego otoczką, która zapobiega narażeniu personelu medycznego na substancje czynną. Jednakże, w przypadku nieumyślnego zgniecenia lub przełamania tabletek powlekanych, personel medyczny powinien nosić jednorazowe rękawice chroniące przed kontaktem z chemioterapeutykami służące do usuwania tabletek w celu zmniejszenia ryzyka narażenia na kontakt ze skórą.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.