

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 27 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SPRYCEL wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- noworozpoznaną 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 przewlekłej fazie CML wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (zaawansowana faza) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ALL) wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie (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 skutków zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. Complete Cytogenetic Response - CCyR).

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 Ph+ ALL zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła CML) lub do 180 mg raz na dobę (zaawansowana faza CML lub Ph+ ALL) 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	1. Przerwać leczenie do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l oraz liczby 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) < 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 nowozdiagnozowanych pacjentów) lub zaprzestać leczenia u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie zawierające imatynib.
Faza akceleracji lub faza przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL (dawka początkowa 140 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek krwi < 10 x 10 ⁹ /l	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 jego ustąpienia lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli zdarzenia pojawia się kolejny raz zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkich niehematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ich ustąpienia. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U pacjentów w przewlekłej fazie 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 z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+

ALL, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne.

Wysięk w jamie opłucnej: jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej przerwać leczenie dazatynibem do czasu gdy ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu równocześnie (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po wyleczeniu pierwszego epizodu rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu 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 zdarzenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego SPRYCEL u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniem 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 nowozdiagnozowanych 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 $> 1,5$ razy 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 lub dzielić tabletek aby zminimalizować ryzyko narażenia na lek skóry, 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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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 grupy

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych, po jednorazowym podaniu, pacjenci z zaburzeniem 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 zaburzeniem 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 częściej u pacjentów z zaawansowanym stadium CML lub z Ph⁺ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U pacjentów z opornością lub nietolerancją na imatynib, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy przeprowadzać co 2 tygodnie przez pierwsze 6 tygodni, co 3 miesiące przez 2 lata, a następnie co 6 miesięcy. Zahamowanie czynności szpiku kostnego było najczęściej odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Krwawienie

W badaniu III Fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 1 pacjenta (<1%) otrzymującego dazatynib w porównaniu do 2 pacjentów (1%) otrzymujących imatynib. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a w 6 związane było z małopłytkowością stopnia 4. Według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne ciężkie krwawienia wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawienia 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.

Pacjenci przyjmujący produkty lecznicze hamujące czynność płytek krwi lub przeciwzakrzepowe byli wykluczeni z początkowych badań klinicznych produktu SPRYCEL. W kolejnych badaniach dopuszczono jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, kwasu acetylosalicylowego i

niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz produktu SPRYCEL, jeśli liczba płytek była $> 50\ 000\text{--}75\ 000/\text{mm}^3$. 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 2 pacjentów (1%) w każdej z badanych grup (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 11% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 2% pacjentów. W badaniach tych u $< 1\%$ pacjentów wystąpiło wodobrzusze w stopniu 3. lub 4. oraz u $< 1\%$ pacjentów uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4., a u 1% pacjentów obserwowano niekardiogeny obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4.

U pacjentów z objawami przypominającymi wysięk w jamie opłucnej, takie 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. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo, lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów (patrz punkty 4.2 i 4.8). Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować. Retencja płynów występowała rzadziej u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia raz na dobę w porównaniu do schematu dwa razy na dobę stosowanego w dwóch badaniach klinicznych fazy III dotyczących optymalizacji dawkowania (patrz punkt 4.8).

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu (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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, obejmującym 258 pacjentów leczonych dazatynibem i 258 pacjentów leczonych imatynibem, 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 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, 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, osoby przyjmujące produkty lecznicze przeciwaritmiczne 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, 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 i zakończony zgonem zawał serca. Zdarzenia 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 przeszłona 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 zdarzeń łagodnych do umiarkowanych ($\leq$ stopień 2.), a w przypadku ciężkich zdarzeń ($\geq$ 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.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera 135 mg jednowodnej laktozy w 100 mg dawce dobowej i 189 mg laktozy jednowodnej w 140 mg dawce dobowej. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy (typu Lapp) lub z zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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 H_2 lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może, prawdopodobnie, zmniejszać ekspozycję na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę leku zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki 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 H_2 lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zobojętniające sok żołądkowy (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Z danych nieklinicznych wynika, że rozpuszczalność dazatynibu zależy od pH. Równoczesne podanie wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu z produktem 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 symwastatynę, która jest znanym substratem CYP3A4, przez zwiększenie AUC o 20% oraz C_{max} o 37%. Nie można wykluczyć, że działanie to jest silniejsze po wielokrotnym podaniu dazatynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując substraty CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (jak np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydil lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) u pacjentów otrzymujących 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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania dazatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu SPRYCEL nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. 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, dlatego zarówno wykazujący aktywność seksualną mężczyźni, jak i kobiety, podczas leczenia powinni stosować skuteczną antykoncepcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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 2440 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, w tym 258 pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej i 2182 pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL.

W noworozpoznanym badaniu pacjentów poddano co najmniej 12-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę) oraz w badaniach z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL, 1520 pacjentów poddano co najmniej 24-miesięcznej obserwacji a 662 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, co najmniej 60-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę, lub 70 mg dwa razy na dobę).

W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy (zakres od 0,03 - 24 miesięcy) dla produktu SPRYCEL i 14 miesięcy (zakres od 0,3 - 26 miesięcy) dla imatynibu; mediana średniej dawki dobowej wynosiła, odpowiednio 99 mg i 400 mg. Mediana czasu leczenia u 2182 pacjentów z CML lub Ph+ ALL z opornością lub nietolerancją na imatynib wynosiła 15 miesięcy (zakres 0 - 65,6 miesiąca). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek (n = 205) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 miesięcy).

Wśród całkowitej liczby 2440 leczonych pacjentów 23% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% pacjentów miało ≥ 75 lat.

U większości pacjentów leczonych produktem SPRYCEL występowały w pewnym okresie leczenia objawy niepożądane. Nasilenie przeważającej części objawów był od łagodnego do umiarkowanego. W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, z powodu działań niepożądanych, przerwano leczenie u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 4% pacjentów leczonych imatynibem. Wśród pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem procent przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych po 2 latach wynosił 15% w fazie przewlekłej CML w odniesieniu do wszystkich dawek, 16% w fazie akceleracji CML, 15% w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego CML, 8% w limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML i 8% w Ph+ ALL. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w fazie przewlekłej CML z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, wskaźnik zaprzestania stosowania leku z powodu działań niepożądanych wynosił 18% u pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę.

Większość pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, mogło być leczonych produktem SPRYCEL. U 10 z 215 pacjentów, w badaniach klinicznych z 24-miesięcznym okresem obserwacji u pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi 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%). U pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem leczonych produktem SPRYCEL najczęściej zgłaszanymi objawami 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 podsumowanie 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 zaburzeń 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 zakończona zgonem)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Niezbyt często</i>	zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Często</i>	gorączka z granulocytopenią, pancytopenia
<i>Rzadko</i>	aplazja układu czerwono krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często</i>	anoreksja, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia
<i>Niezbyt często</i>	hipoalbuminemia
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 ^{*a} , omdlenie, drżenia, niepamięć
<i>Rzadko</i>	udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne (TIA), drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchость oczu
<i>Niezbyt często</i>	zapalenia spojówek
<i>Rzadko</i>	upośledzenie widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Często</i>	szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	zawroty głowy
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^{*b} , wysięk osierdziowy*, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca
<i>Niezbyt często</i>	zawał serca (czasem zakończony zgonem)*, wydłużenie odstępu QT*, zapalenie osierdzia, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca
<i>Rzadko</i>	przerost prawej komory, zapalenia mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy
<i>Nieznana</i>	migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	krwotok ^{*c}
<i>Często</i>	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył
<i>Rzadko</i>	sinica marmurkowata
<i>Nieznana</i>	zakrzepica /zatorowość (w tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo często</i>	wysięk w jamie opłucnej*, duszność
<i>Często</i>	kaszel, obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc
<i>Niezbyt często</i>	skurcz oskrzeli, astma
<i>Rzadko</i>	ostry zespół zaburzeń oddychania
<i>Nieznana</i>	śródmiąższowa choroba płuc, tętnicze nadciśnienie płucne (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne)
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, owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przelyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, dysfagia
<i>Rzadko</i>	gastroenteropatia związana z utratą białka
<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 ^d
<i>Często</i>	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
<i>Niezbyt często</i>	ostre agranulocytowe zapalenie skóry z gorączką, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej
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, zapalenie mięśni
<i>Rzadko</i>	zapalenie ścięgien
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, proteinuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	ginekomastia, nieregularne miesiączkowanie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	retencja płynów*, zmęczenie, obrzęk powierzchowny* ^c , gorączka
<i>Często</i>	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony*, dreszcze
<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, nietolerancja temperatury otoczenia
Badania diagnostyczne	
<i>Często</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
<i>Niezbyt często</i>	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	stłuczenia

^a W tym krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadtwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podtwardówkowy i krwotok podtwardówkowy.

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

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

^d W tym wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszcząca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry i pokrzywka pęcherzykowa.

^e W tym obrzęk uszu, obrzęk obu stóp, obrzęk obu nóg, obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk narządów płciowych, obrzęk opadowy, obrzęk w miejscu nacięcia, obrzęk warg, miejscowe obrzęki, obrzęk plamki, obrzęk okolicy narządów płciowych, obrzęk ust, obrzęk obwodowy, obrzęk oczodołu, obrzęk przącia, obrzęk okołoczodołowy, obrzęk ciastowaty, obrzęk moszny, obrzęk skóry, opuchnięcie twarzy i obrzęk języka.

* 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 częściej u pacjentów z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+ ALL niż u pacjentów z przewlekłą fazą CML (patrz punkt 4.4).

Krwawienia

U pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL zgłoszono przypadki krwawienia związane ze stosowanym leczeniem począwszy od wybroczyn i krwawienia z nosa po krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4). W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 1 pacjent (< 1%) otrzymujący produkt SPRYCEL miał krwotok 3. stopnia. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a 6 z nich związane było z małopłytkowością stopnia 4. w skali toksyczności CTC. Krwawienie z przewodu pokarmowego w stopniu 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawień u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością w stopniu 3. lub 4. 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 (patrz punkt 4.4).

Retencja płynów

Różnorodne objawy niepożądane, takie jak: wysięk w jamie opłucnej, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk w osierdziu z obrzękiem lub bez obrzęku powierzchownego, mogą być opisane ogólnie jako „retencja płynów”. W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej wysięk w

jamie opłucnej stopnia 1. lub 2. stwierdzono u 26 pacjentów (10%) otrzymujących produkt SPRYCEL. Mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 28 tygodni (zakres od 4 - 88 tygodni). Mediana czasu obecności wysięku w jamie opłucnej wynosiła 50 dni (zakres od 5 - 585 dni). Działanie to było zwykle odwracalne i możliwe do opanowania przez zaprzestanie leczenia produktem SPRYCEL i zastosowanie leków moczopędnych lub innych odpowiednich środków pomocniczych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem w jamie opłucnej, u 73% czasowo zaprzestano podawania z medianą wynoszącą 15 dni (zakres od 6 - 56 dni). U trzydziestu jeden procent zastosowano zmniejszenie dawki. Dodatkowo, 46% otrzymywało jednocześnie leki moczopędne (z medianą wynoszącą 64 dni), a 27% otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy (z medianą wynoszącą 29 dni). U jednego pacjenta wykonano nakłucie jamy opłucnej. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia 23 pacjentów (88% pacjentów, u których wystąpił wysięk w jamie opłucnej) mogło kontynuować leczenie produktem SPRYCEL, a skuteczność leczenia nie była zmieniona (92% osiągnęło pełną odpowiedź cytogenetyczną). Innymi działaniami niepożądanymi związanymi z retencją płynów, opisywanymi u pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL, były: zlokalizowany obrzęk powierzchowny (9%) i obrzęk uogólniony (2%). U < 2% pacjentów opisywano również zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, nadciśnienie płucne i obrzęk płuc.

U 11% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stosowanie produktu SPRYCEL jest związane z wystąpieniem retencji płynów w stopniu 3. lub 4. Wysięk w jamie opłucnej i wysięk w osierdziu w stopniu 3. lub 4. stwierdzono odpowiednio u 7% i 2% pacjentów. Spośród pacjentów, u których zgłaszano wysięk w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4., u 87% zgłaszano poprawę do stopnia 0-2. U < 1% pacjentów wystąpiło wodobrzusze oraz uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4. U jednego procenta pacjentów wystąpił obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu. 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 leki 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony produktem SPRYCEL miał QTcF > 500 msec (patrz punkt 4.4).

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).

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w przewlekłej fazie CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem (mediana czasu leczenia 23 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 (Tabela 3a). Również mielosupresję obserwowano rzadziej po podaniu 100 mg raz na dobę (patrz poniżej Badania diagnostyczne).

Tabela 3a: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (co najmniej 24-miesięczny okres obserwacji)

	100 mg raz na dobę n = 165		140 mg raz na dobę ^a n = 163		50 mg dwa razy na dobę ^a n = 167		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 167	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów							
Biegunka	27	2	30	4	31	2	27	4
Retencja płynów	34	4	40	7	37	5	40	10
Obrzęk powierzchowny	18	0	17	1	19	0	19	1
Wysięk opłucnowy	18	2	26	5	24	4	24	5
Obrzęk uogólniony	3	0	5	0	0	0	2	0
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	0	0	4	1	1	1	5	3
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2	5	2	2	1
Obrzęk płuc	0	0	0	0	1	1	3	1
Nadciśnienie płucne	0	0	1	0	1	0	1	1
Krwotok	11	1	14	1	10	4	16	2
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2	1	2	0	5	3	4	2

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

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

Dostępne są długoterminowe, łączne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, dla dawki 100 mg raz na dobę. Ze względu na możliwość przejścia na dawkowanie 100 mg raz na dobę w pozostałych trzech ramionach badania, wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tych grupach terapeutycznych są podobne do uzyskanych dla dawki 100 mg raz na dobę. Wśród pacjentów leczonych dawką początkową wynoszącą 100 mg raz na dobę, łączne wskaźniki dla wielu działań niepożądanych związanych z podaniem leku (wszystkich stopni) były identyczne po 2 i 5 latach włączając zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, krwawienie z przewodu pokarmowego (dane dotyczące działań niepożądanych, patrz Tabela 3a) lub bardzo zbliżone w przypadku biegunki (27% vs. 28%) i obrzęku uogólnionego (3% vs. 4%). Działania niepożądane związane z podaniem leku (wszystkich stopni), które nadal występowały u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach obejmowały: całkowitą retencję płynów (34% vs. 42%), wysięk opłucnowy (18% vs. 24%) oraz obrzęk powierzchowny (18% vs. 21%). Wskaźnik dla wysięku opłucnowego stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach wynosił odpowiednio 2% vs. 4%.

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w zaawansowanej fazie CML i Ph+ALL (mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy dla fazy akceleracji w CML, 3 miesiące dla mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML, 4 miesiące dla limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML i 3 miesiące dla Ph+ ALL)), retencję płynów (wysięk opłucnowy i wysięk osierdziowy) stwierdzano rzadziej u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w dawce 140 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych dawką 70 mg podawaną dwa razy na dobę (Tabela 3b).

Tabela 3b: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Zaawansowana faza CML i Ph+ ALL

	140 mg raz na dobę n = 304		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 305	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów			
Biegunka	28	3	29	4
Retencja płynów	33	7	43	11
Obrzęk powierzchowny	15	< 1	19	1
Wysięk opłucnowy	20	6	34	7
Obrzęk uogólniony	2	0	3	1
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	1	0	2	1
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2
Obrzęk płuc	1	1	3	1
Wodobrzusze	0	0	1	0
Nadciśnienie płucne	0	0	1	< 1
Krwotok	23	8	27	7
Krwawienie z przewodu pokarmowego	8	6	12	6

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

Odchylenie od normy wyników badań laboratoryjnych

Hematologia

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, stwierdzono następujące odchylenia od normy wyników laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%).

U pacjentów z noworozpoznaną 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 daki. U 1,6% pacjentów zaprzestano leczenia na stałe.

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 3. i 4. stopnia przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Zaburzenia hematologiczne stopni 3. i 4. wg CTC w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem

	Faza przewlekła (n= 1150)	Faza akceleracji (n= 502)	Mieloblastycz na postać przełomu blastycznego (n= 280)	Limfoblastycz na postać przełomu blastycznego i Ph+ALL (n= 250)
	Procent (%) pacjentów			
Wskaźniki hematologiczne				
Neutropenia	48	69	80	79
Małopłytkowość	42	72	82	78
Niedokrwistość	19	55	75	46

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 anemii (13% vs. 13%).

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego w stopniu 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 (2-letni okres obserwacji)

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej 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. Nie zaprzestano leczenia produktem SPRYCEL z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

Podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $< 1\%$ pacjentów z CML (opornych na lub nietolerujących imatynibu) w fazie przewlekłej, natomiast u 1 do 7% pacjentów z zaawansowanymi postaciami CML oraz z Ph+ ALL. Poziomy te wyrównywały się zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w przewlekłej fazie CML podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $\leq 1\%$ pacjentów z podobnie małą częstością w czterech leczonych grupach. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL, podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u od 1% do 4% 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 3. lub 4. stopnia uzyskiwano zazwyczaj prawidłowe stężenie wapnia po doustnej suplementacji wapniem. Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3 i 4 obserwowano u pacjentów we wszystkich fazach CML, ale u pacjentów z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ALL ze zwiększoną częstością. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 3. i 4. obserwowano u $< 1\%$ pacjentów w fazie przewlekłej CML, a u pacjentów z zaawansowaną fazą CML ze wzrastającą częstością od 1 do 4%.

Inne szczególne grupy

Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu SPRYCEL w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Przedawkowanie po podaniu 280 mg na dobę przez jeden tydzień opisano u dwóch pacjentów. U obu stwierdzono istotne zmniejszenie ilości płytek. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), pacjenci, którzy przyjęli 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 PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

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 przewlekłej fazy CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami CML przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Przeprowadzono cztery otwarte badania kliniczne II fazy, z jednym ramieniem, bez grupy kontrolnej, w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję imatynibu. Przeprowadzono także jedno nieporównawcze badanie z randomizacją pacjentów w przewlekłej fazie, 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 noworozpoznaną 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 2440 pacjentów, 23% spośród nich miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat.

Przewlekła faza CML - Pacjenci nowozdiagnozowani

Przeprowadzono międzynarodowe, otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną 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 24-miesięcznym okresie obserwacji, 77% pacjentów randomizowanych do grupy produktu SPRYCEL i 75% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzeszanie leczenia w ciągu 24 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 7% 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: Skuteczność u pacjentów z noworozpoznana 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%	—
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)	—
Współczynnik ryzyka			
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)		—

^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.

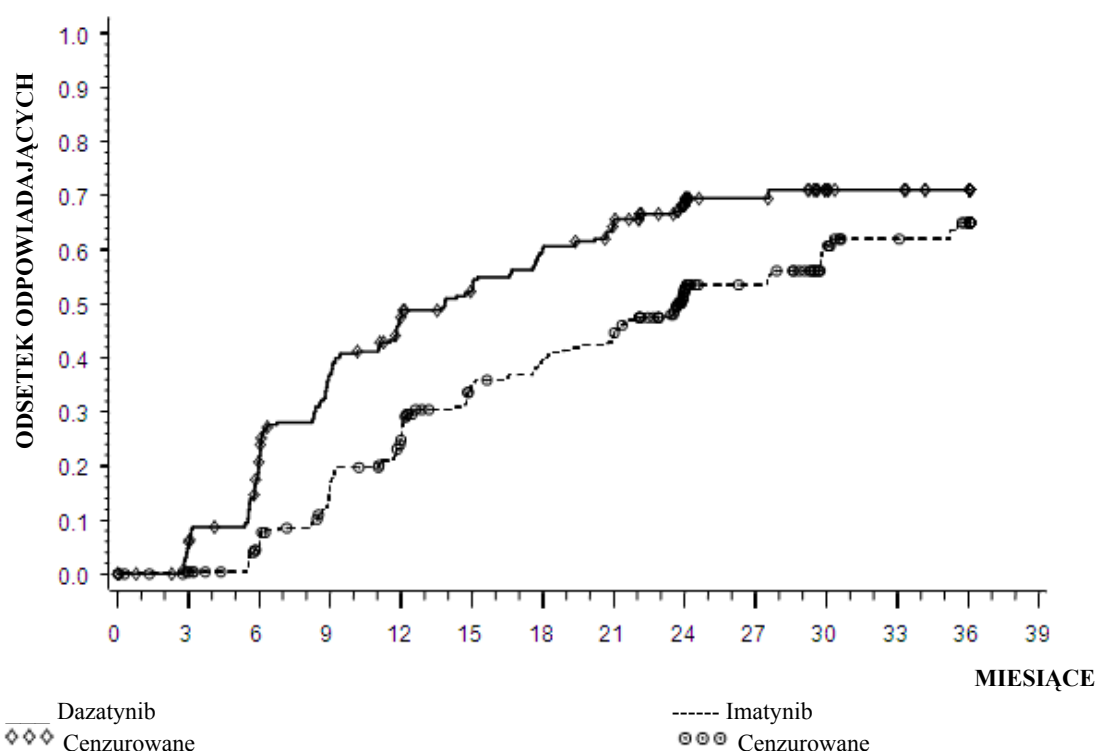
^c Większa odpowiedź molekularna (w jakimkolwiek czasie) była definiowana wg współczynnika BCR-ABL $\leq 0,1\%$ w oznaczeniu metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej ze standaryzacją zgodnie ze skalą międzynarodową. Są to łączne wskaźniki reprezentujące minimalny okres obserwacji w ciągu określonego czasu.

*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 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 5,7 miesiąca w grupie imatynibu. U pacjentów z MMR mediana czasu do uzyskania MMR po 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 8,8 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 12,1 miesiąca w grupie imatynibu. Wyniki te są zgodne z wartościami uzyskanymi po 12 miesiącach.

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



GRUPA	# ODPOWIADAJĄCY / # Z RANDOMIZACJA	WSPÓLCZYNNIK RYZYKA (95% CI)
DAZATYNIB	167/259	
IMATYNIB	130/260	
DAZATYNIB WOBEC IMATYNIBU		1.69 (1,34 – 2,12)

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%) i 24 miesięcy (80% i 74%) 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%) i 24 miesięcy (64% i 46%) były także współmierne z pierwszorzędnym punktem końcowym. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli MMR w ciągu 12 miesięcy, MMR utrzymało w ciągu 24 miesięcy 97% w grupie leczonych produktem SPRYCEL i 92,4% w grupie leczonych imatynibem.

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 (29,7% w stosunku do 19,2%). 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 (18,1% w stosunku do 8,8%).

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: 73% i 56%; pośredniego ryzyka: 61% i 50%; wysokiego ryzyka: 57% i 38%, odpowiednio).

Progresję 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 24-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił 93,7% (CI: 90,6% - 96,8%) i 92,1% (CI: 88,6% - 95,6%), odpowiednio w grupach leczonych dazatynibem i imatynibem. Przejście w ciągu 24 miesięcy do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego występowało u mniej niż połowie pacjentów leczonych dazatynibem (n = 6; 2,3%) w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem (n = 13; 5%). Szacowany 24-miesięczny odsetek przeżyć pacjentów leczonych

dazatynibem i imatynibem wynosił odpowiednio 95,3% (CI: 92,7% - 97,9%) i 95,2% (CI: 92,6% - 97,9%).

Bezpieczeństwo stosowania dazatynibu u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej z co najmniej 24-miesięcznym okresem obserwacji było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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 (Major Cytogenetic Response - MCyR):

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 (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 (complete cytogenetic response - CCyR), podczas gdy w ramieniu imatynibu tylko 8% pacjentów osiągnęło taką odpowiedź. Po dłuższym czasie leczenia i okresie obserwacji (mediana 24 miesiące) 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.

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 miesięcy. 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 miesiące, przy 51% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. 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 CMLU 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 wyniosła 82 miesiące. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 14 miesiące 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 6.

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 miesiące 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 6.

Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL

U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ ALL wykazujących oporność lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie imatynibem przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 48 pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (42 z opornością oraz 6 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 28 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 2% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 50% (oceniony u wszystkich 22 leczonych pacjentów z CCyR). Dodatkowo 46 pacjentów z Ph+ ALL otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (44 z opornością oraz 2 z brakiem tolerancji imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 18 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 7% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 52% (oceniony u wszystkich 25 leczonych pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. Warto zauważyć, że szybko osiągnano dużą odpowiedź hematologiczną (MaHR) (w większości przypadków w ciągu 35 dni od pierwszej dawki dazatynibu dla pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz w ciągu 55 dni dla pacjentów z Ph+ ALL).

Tabela 6: 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)	Ph+ ALL (n= 46)
Odpowiedź hematologiczna^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57–72)	33% (24–43)	35% (22–51)	41% (27–57)
CHR (95% CI)	91% (88–94)	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
Czas 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 (przewlekła faza 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/Ph+ ALL): 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 $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, lub płytki krwi $\geq 20000/\text{mm}^3$ i $\leq 100000/\text{mm}^3$.

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

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

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

Badania kliniczne III Fazy u pacjentów z CML w przewlekłej fazie, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL, 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 24-miesięcznej i 60-miesięcznej obserwacji od rozpoczęcia leczenia dazatynibem.

1- W badaniu przewlekłej fazy CML, u pacjentów opornych na imatynibu, głównym punktem końcowym był MCyR. Drugorzędowym punktem końcowym był MCyR podzielony przez dawkę dobową u pacjentów opornych na imatynibu. Do innych punktów drugorzędowych należały czas trwania MCyR, PFS, całkowity czas przeżycia. Całkowitą liczbę 670 pacjentów, z których 497 było opornych na imatynib, randomizowano do grup otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła 29 miesięcy (zakres < 1 – 66 miesięcy). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek ($n = 205$) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 miesięcy).

Skuteczność osiągnięto we wszystkich grupach leczonych dazatynibem podawanym jeden raz na dobę. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (różnica w MCyR 1,9%; z 95% przedziałem ufności $[-6,8\% - 10,6\%]$) wykazano porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) z podawaniem 2 razy na dobę. Dla głównego drugorzędowego punktu końcowego badania wykazano również porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) dla całkowitej dawki dobowej 100 mg i całkowitej dawki dobowej 140 mg (różnica w MCyR 0,2%; z 95% przedziałem ufności $[-8,9\% - 8,5\%]$). Wyniki skuteczności zebrano w Tabeli 7 i 8.

Tabela 7: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 2 latach)

	100 mg raz na dobę n = 167	50 mg dwa razy na dobę ^a n = 168	140 mg raz na dobę ^a n = 167	70 mg dwa razy na dobę ^a n = 168
Wszyscy pacjenci				
Pacjenci oporni na imatynib	n = 124	n = 124	n = 123	n = 126
Stopień odpowiedzi hematologicznej^b (%) (95% CI)				
CHR	92% (86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%) (95% CI)				
MCyR				
Wszyscy pacjenci	63% (56-71)	61% (54-69)	63% (55-70)	61% (54-69)
Pacjenci oporni na imatynib	59% (50-68)	56% (47-65)	58% (49-67)	57% (48-66)
CCyR				
Wszyscy pacjenci	50% (42-58)	50% (42-58)	50% (42-58)	54% (46-61)
Pacjenci oporni na imatynib	44% (35-53)	42% (33-52)	42% (33-52)	48% (39-57)
Większa odpowiedź molekularna^d (%) (95% CI)				
Wszyscy pacjenci	69% (58-79)	70% (59-80)	72% (60-82)	66% (54-76)
Pacjenci oporni na imatynib	72% (58-83)	69% (54-81)	63% (48-76)	64% (50-76)

- ^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).
- ^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): CHR (przewlekła faza CML): Krwinki białe (WBC) $\leq$ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi $< 450000/\text{mm}^3$, 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.
- ^{bc} Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa ($> 0\%$ –35%). Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) (0%–35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.
- ^d Kryteria większej odpowiedzi molekularnej: określona jako współczynnik BCR-ABL/gen kontrolny $< 0,1\%$ oznaczony metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej. Odpowiedź molekularną badano w podgrupie ocenianych pacjentów, u których wystąpił CCyR. CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

Tabela 8: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 5 latach)

	100 mg raz na dobę	50 mg dwa razy na dobę ^a	140 mg raz na dobę ^a	70 mg dwa razy na dobę ^a
Bez postępu choroby ^b				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	90% (86-95)	86% (81-92)	88% (82-93)	87% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	88% (82-94)	84% (77-91)	86% (80-93)	85% (78-91)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	80% (73-87)	76% (68-83)	75% (67-82)	76% (68-83)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (68-85)	73% (64-82)	68% (59-78)	72% (63-81)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	51% (41-60)	56% (47-65)	42% (32-52)	52% (44-61)
Pacjenci oporni na imatynib	49% (39-59)	55% (44-65)	33% (21-44)	51% (41-61)
Całkowite przeżycie				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	96% (93-99)	96% (93-99)	96% (93-99)	94% (90-98)
Pacjenci oporni na imatynib	94% (90-98)	95% (91-99)	97% (93-100)	92% (87-97)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	91% (86-96)	90% (86-95)	94% (90-97)	88% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	89% (84-95)	89% (83-94)	94% (89-98)	84% (78-91)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	78% (72-85)	75% (68-82)	79% (72-86)	73% (66-80)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (69-85)	73% (64-81)	76% (66-85)	70% (62-78)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

^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%]), a pacjentów leczonych dazatynibem w dawce 70 mg dwa razy na dobę 88% (95% CI: [81%-95%]).

U pacjentów opornych na imatynib, którzy otrzymali dawkę 100 mg raz na dobę, większą odpowiedź molekularną (ang. major molecular response - MMR) uzyskano u 35% w ciągu 2 lat i 42% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR.

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%. W populacji z nietolerancją otrzymującej dawkę 100 mg raz na dobę, MMR uzyskano u 43% w ciągu 2 lat i 53% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR. Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera wszyscy pacjenci nietolerujący imatynibu (100%) utrzymali MCyR przez 1 rok a 92% (95% CI: [80%-100%]) utrzymało MCyR przez 18 miesięcy. Oczekiwany procent PFS w tej grupie wynosił 97% (95% CI: [92%-100%]) w 1. roku i 87% (95% CI: [76%-99%])

w 2. roku oraz 56% (95% CI: [37%-76%]) w 5. roku. Oczekiwany procent całkowitego przeżycia wynosił 100% w 1. roku i 95% (95% CI: [88%-100%]) w 2 roku oraz 82% (95% CI: [70%-94%]) w 5 roku.

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

Dla głównego punktu końcowego określającego skuteczność podawanie raz na dobę miało porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) do podawania dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; z 95% przedziałem ufności [-7,1% - 8,7%]). Procenty odpowiedzi zebrano w Tabeli 9.

Tabela 9: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniach III fazy dotyczących optymalizacji dawkowania: Zaawansowana Faza CML i Ph+ ALL

140 mg raz na dobę					70 mg dwa razy na dobę ^a			
	Faza akceleracji (n= 158)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 75)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)	Faza akceleracji (n= 159)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 74)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 28)	Ph+ALL (n= 44)
MaHR^b	66%	28%	42%	38%	68%	28%	32%	32%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)	(60-75)	(19-40)	(16-52)	(19-48)
CHR^b	47%	17%	21%	33%	52%	18%	14%	25%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)	(44-60)	(10-28)	(4-33)	(13-40)
NEL^b	19%	11%	21%	5%	16%	11%	18%	7%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)	(11-23)	(5-20)	(6-37)	(1-19)
MCyR^c	39%	28%	52%	70%	43%	30%	46%	52%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)	(35-51)	(20-42)	(28-66)	(37-68)
CCyR	32%	17%	39%	50%	33%	23%	43%	39%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)	(26-41)	(14-34)	(25-63)	(24-55)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

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

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm³ i < 1000/mm³, lub płytki krwi ≥ 20000/mm³ i ≤ 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 nie osiągnięto mediany MaHR dla żadnej z obu grup. Mediana PFS wynosiła 25 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę. Mediana całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę nie została osiągnięta, a dla grupy otrzymującej 70 mg dwa razy na dobę wynosiła 31 miesięcy.

U pacjentów z mieloblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 8 miesięcy i 9 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 4 miesiące dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia 8 miesięcy dla obu grup. U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 8 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 5 miesięcy dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła odpowiednio 11 miesięcy i 9 miesięcy.

U pacjentów z Ph+ ALL mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 12 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła, odpowiednio 4 miesiące i 3 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia, odpowiednio 7 miesięcy i 9 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u dzieci.

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań 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 [^{14}C], dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 29% z całości radioaktywnej krążącej w osoczu. Stężenia metabolitów w osoczu oraz ich aktywność oznaczana *in vitro* wskazują, że metabolity nie mogą odgrywać istotnej roli w obserwowanych właściwościach farmakologicznych dazatynibu. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm dazatynibu jest CYP3A4.

Eliminacja

Dazatynib wydany jest w przeważającej części z kałem, głównie w postaci metabolitów. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki dazatynibu znakowanego węglem [^{14}C] 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 pozostałą część stanowiły metabolity.

Zaburzenie czynności wątroby i nerek

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę dazatynibu po podaniu jednorazowym oceniono u 8 osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, którym podano dawkę 50 mg oraz u 5 osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, którym podawano dawkę 20 mg i porównywano z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami, którym podano dawkę 70 mg dazatynibu. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu do osób z normalną czynnością wątroby średnie wartości C_{max} i AUC dazatynibu, dostosowane do dawki 70 mg, były zmniejszone odpowiednio o 47% i 8%. U osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w

porównaniu do osób z normalną 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 w obrębie szpiku kostnego; podobne zmiany, lecz z mniejszą częstością, obserwowano u małp. Toksyczność dotycząca układu limfatycznego obejmowała u szczurów zmniejszenie liczby limfocytów w węzłach chłonnych, śledzionie oraz grasicy i zmniejszeniu się masy organów limfatycznych. Zmiany dotyczące układu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego były odwracalne i ustępowały po zakończeniu leczenia.

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

Działanie dazatynibu na kanał potasowy hERG oraz na włókna Purkinje'go stwierdzone w badaniach *in vitro* wskazuje na możliwość wydłużania czasu repolaryzacji 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'a). 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).

Dazatynib nie miał działania rakotwórczego u szczurów narażonych na dawki do 3 mg/kg mc. na dobę, która to dawka powodowała wystąpienie stężenia dazatynibu w osoczu podobnego do obserwowanego klinicznie.

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

Blistry Alu/Alu (blistry z kalendarzem lub 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 po 14 tabletek powlekanych w każdym.

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

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 60 tabletkami powlekanyymi.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Tabletki powlekane złożone są z rdzenia pokrytego otoczką, która zapobiega narażeniu personelu medycznego na substancję czynną. Jednakże, w przypadku nieumyślnego zgniecenia lub przełamania tabletki, 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. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/004
EU/1/06/363/007
EU/1/06/363/001

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/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 67,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SPRYCEL wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- noworozpoznaną 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 przewlekłej fazie CML wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (zaawansowana faza) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ALL) wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie (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 skutków zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. Complete Cytogenetic Response - CCyR).

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 Ph+ ALL zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła CML) lub do 180 mg raz na dobę (zaawansowana faza CML lub Ph+ ALL) 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	1. Przerwać leczenie do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l oraz liczby 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) < 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 nowozdiagnozowanych pacjentów) lub zaprzestać leczenia u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie zawierające imatynib.
Faza akceleracji lub faza przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL (dawka początkowa 140 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek krwi < 10 x 10 ⁹ /l	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 jego ustąpienia lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli zdarzenia pojawia się kolejny raz zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkich niehematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ich ustąpienia. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U pacjentów w przewlekłej fazie 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 z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+

ALL, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne.

Wysięk w jamie opłucnej: jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej przerwać leczenie dazatynibem do czasu gdy ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu równocześnie (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po wyleczeniu pierwszego epizodu rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu 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 zdarzenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego SPRYCEL u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniem 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 nowozdiagnozowanych 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 $> 1,5$ razy 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 lub dzielić tabletek aby zminimalizować ryzyko narażenia na lek skóry, 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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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 grupy

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych, po jednorazowym podaniu, pacjenci z zaburzeniem 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 zaburzeniem 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 częściej u pacjentów z zaawansowanym stadium CML lub z Ph⁺ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U pacjentów z opornością lub nietolerancją na imatynib, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy przeprowadzać co 2 tygodnie przez pierwsze 6 tygodni, co 3 miesiące przez 2 lata, a następnie co 6 miesięcy. Zahamowanie czynności szpiku kostnego było najczęściej odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Krwawienie

W badaniu III Fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 1 pacjenta (<1%) otrzymującego dazatynib w porównaniu do 2 pacjentów (1%) otrzymujących imatynib. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a w 6 związane było z małopłytkowością stopnia 4. Według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne ciężkie krwawienia wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawienia 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.

Pacjenci przyjmujący produkty lecznicze hamujące czynność płytek krwi lub przeciwzakrzepowe byli wykluczeni z początkowych badań klinicznych produktu SPRYCEL. W kolejnych badaniach dopuszczono jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, kwasu acetylosalicylowego i

niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz produktu SPRYCEL, jeśli liczba płytek była $> 50\ 000\text{--}75\ 000/\text{mm}^3$. 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 2 pacjentów (1%) w każdej z badanych grup (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 11% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 2% pacjentów. W badaniach tych u $< 1\%$ pacjentów wystąpiło wodobrzusze w stopniu 3. lub 4. oraz u $< 1\%$ pacjentów uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4., a u 1% pacjentów obserwowano niekardiogeny obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4.

U pacjentów z objawami przypominającymi wysięk w jamie opłucnej, takie 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. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo, lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów (patrz punkty 4.2 i 4.8). Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować. Retencja płynów występowała rzadziej u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia raz na dobę w porównaniu do schematu dwa razy na dobę stosowanego w dwóch badaniach klinicznych fazy III dotyczących optymalizacji dawkowania (patrz punkt 4.8).

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu (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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, obejmującym 258 pacjentów leczonych dazatynibem i 258 pacjentów leczonych imatynibem, 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 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, 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, osoby przyjmujące produkty lecznicze przeciwaritmiczne 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, 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 i zakończony zgonem zawał serca. Zdarzenia 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 przeszłona 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 niezminionej dawce w przypadku zdarzeń łagodnych do umiarkowanych ($\leq$ stopień 2.), a w przypadku ciężkich zdarzeń ($\geq$ 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.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera 135 mg jednowodnej laktozy w 100 mg dawce dobowej i 189 mg laktozy jednowodnej w 140 mg dawce dobowej. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy (typu Lapp) lub z zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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 H_2 lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może, prawdopodobnie, zmniejszać ekspozycję na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę leku zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki 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 H_2 lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zobojętniające sok żołądkowy (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Z danych nieklinicznych wynika, że rozpuszczalność dazatynibu zależy od pH. Równoczesne podanie wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu z produktem 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 symwastatynę, która jest znanym substratem CYP3A4, przez zwiększenie AUC o 20% oraz C_{max} o 37%. Nie można wykluczyć, że działanie to jest silniejsze po wielokrotnym podaniu dazatynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując substraty CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (jak np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydil lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) u pacjentów otrzymujących 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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania dazatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu SPRYCEL nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. 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/toksikologiczne 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, dlatego zarówno wykazujący aktywność seksualną mężczyźni, jak i kobiety, podczas leczenia powinni stosować skuteczną antykoncepcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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 2440 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, w tym 258 pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej i 2182 pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL.

W noworozpoznanym badaniu pacjentów poddano co najmniej 12-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę) oraz w badaniach z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL, 1520 pacjentów poddano co najmniej 24-miesięcznej obserwacji a 662 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, co najmniej 60-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę, lub 70 mg dwa razy na dobę).

W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy (zakres od 0,03 - 24 miesięcy) dla produktu SPRYCEL i 14 miesięcy (zakres od 0,3 - 26 miesięcy) dla imatynibu; mediana średniej dawki dobowej wynosiła, odpowiednio 99 mg i 400 mg. Mediana czasu leczenia u 2182 pacjentów z CML lub Ph+ ALL z opornością lub nietolerancją na imatynib wynosiła 15 miesięcy (zakres 0 - 65,6 miesiąca). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek (n = 205) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 miesięcy).

Wśród całkowitej liczby 2440 leczonych pacjentów 23% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% pacjentów miało ≥ 75 lat.

U większości pacjentów leczonych produktem SPRYCEL występowały w pewnym okresie leczenia objawy niepożądane. Nasilenie przeważającej części objawów był od łagodnego do umiarkowanego. W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, z powodu działań niepożądanych, przerwano leczenie u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 4% pacjentów leczonych imatynibem. Wśród pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem procent przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych po 2 latach wynosił 15% w fazie przewlekłej CML w odniesieniu do wszystkich dawek, 16% w fazie akceleracji CML, 15% w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego CML, 8% w limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML i 8% w Ph+ ALL. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w fazie przewlekłej CML z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, wskaźnik zaprzestania stosowania leku z powodu działań niepożądanych wynosił 18% u pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę.

Większość pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, mogło być leczonych produktem SPRYCEL. U 10 z 215 pacjentów, w badaniach klinicznych z 24-miesięcznym okresem obserwacji u pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi 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%). U pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem leczonych produktem SPRYCEL najczęściej zgłaszanymi objawami 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 podsumowanie 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 zaburzeń 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 zakończona zgonem)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Niezbyt często</i>	zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Często</i>	gorączka z granulocytopenią, pancytopenia
<i>Rzadko</i>	aplazja układu czerwonekrwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często</i>	anoreksja, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia
<i>Niezbyt często</i>	hipoalbuminemia
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 ^{*a} , omdlenie, drżenia, niepamięć
<i>Rzadko</i>	udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne (TIA), drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchость oczu
<i>Niezbyt często</i>	zapalenia spojówek
<i>Rzadko</i>	upośledzenie widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Często</i>	szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	zawroty głowy
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^{*b} , wysięk osierdziowy*, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca
<i>Niezbyt często</i>	zawał serca (czasem zakończony zgonem)*, wydłużenie odstępu QT*, zapalenie osierdzia, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca
<i>Rzadko</i>	przerost prawej komory, zapalenia mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy
<i>Nieznana</i>	migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	krwotok ^{*c}
<i>Często</i>	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył
<i>Rzadko</i>	sinica marmurkowata
<i>Nieznana</i>	zakrzepica /zatorowość (w tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo często</i>	wysięk w jamie opłucnej*, duszność
<i>Często</i>	kaszel, obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc
<i>Niezbyt często</i>	skurcz oskrzeli, astma
<i>Rzadko</i>	ostry zespół zaburzeń oddychania
<i>Nieznana</i>	śródmiąższowa choroba płuc, tętnicze nadciśnienie płucne (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne)
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, owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przelyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, dysfagia
<i>Rzadko</i>	gastroenteropatia związana z utratą białka
<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 ^d
<i>Często</i>	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
<i>Niezbyt często</i>	ostre agranulocytowe zapalenie skóry z gorączką, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej
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, zapalenie mięśni
<i>Rzadko</i>	zapalenie ścięgien
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, proteinuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	ginekomastia, nieregularne miesiączkowanie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	retencja płynów*, zmęczenie, obrzęk powierzchowny* ^c , gorączka
<i>Często</i>	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony*, dreszcze
<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, nietolerancja temperatury otoczenia
Badania diagnostyczne	
<i>Często</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
<i>Niezbyt często</i>	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	stłuczenia

^a W tym krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadtwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podtwardówkowy i krwotok podtwardówkowy.

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

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

^d W tym wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszcząca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry i pokrzywka pęcherzykowa.

^e W tym obrzęk uszu, obrzęk obu stóp, obrzęk obu nóg, obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk narządów płciowych, obrzęk opadowy, obrzęk w miejscu nacięcia, obrzęk warg, miejscowe obrzęki, obrzęk plamki, obrzęk okolicy narządów płciowych, obrzęk ust, obrzęk obwodowy, obrzęk oczodołu, obrzęk przącia, obrzęk okołoczodołowy, obrzęk ciastowaty, obrzęk moszny, obrzęk skóry, opuchnięcie twarzy i obrzęk języka.

* 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 częściej u pacjentów z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+ ALL niż u pacjentów z przewlekłą fazą CML (patrz punkt 4.4).

Krwawienia

U pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL zgłoszono przypadki krwawienia związane ze stosowanym leczeniem począwszy od wybroczyn i krwawienia z nosa po krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4). W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 1 pacjent (< 1%) otrzymujący produkt SPRYCEL miał krwotok 3. stopnia. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a 6 z nich związane było z małopłytkowością stopnia 4. w skali toksyczności CTC. Krwawienie z przewodu pokarmowego w stopniu 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawień u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością w stopniu 3. lub 4. 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 (patrz punkt 4.4).

Retencja płynów

Różnorodne objawy niepożądane, takie jak: wysięk w jamie opłucnej, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk w osierdziu z obrzękiem lub bez obrzęku powierzchownego, mogą być opisane ogólnie jako „retencja płynów”. W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej wysięk w

jamie opłucnej stopnia 1. lub 2. stwierdzono u 26 pacjentów (10%) otrzymujących produkt SPRYCEL. Mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 28 tygodni (zakres od 4 - 88 tygodni). Mediana czasu obecności wysięku w jamie opłucnej wynosiła 50 dni (zakres od 5 - 585 dni). Działanie to było zwykle odwracalne i możliwe do opanowania przez zaprzestanie leczenia produktem SPRYCEL i zastosowanie leków moczopędnych lub innych odpowiednich środków pomocniczych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem w jamie opłucnej, u 73% czasowo zaprzestano podawania z medianą wynoszącą 15 dni (zakres od 6 - 56 dni). U trzydziestu jeden procent zastosowano zmniejszenie dawki. Dodatkowo, 46% otrzymywało jednocześnie leki moczopędne (z medianą wynoszącą 64 dni), a 27% otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy (z medianą wynoszącą 29 dni). U jednego pacjenta wykonano nakłucie jamy opłucnej. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia 23 pacjentów (88% pacjentów, u których wystąpił wysięk w jamie opłucnej) mogło kontynuować leczenie produktem SPRYCEL, a skuteczność leczenia nie była zmieniona (92% osiągnęło pełną odpowiedź cytogenetyczną). Innymi działaniami niepożądanymi związanymi z retencją płynów, opisywanymi u pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL, były: zlokalizowany obrzęk powierzchowny (9%) i obrzęk uogólniony (2%). U < 2% pacjentów opisywano również zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, nadciśnienie płucne i obrzęk płuc.

U 11% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stosowanie produktu SPRYCEL jest związane z wystąpieniem retencji płynów w stopniu 3. lub 4. Wysięk w jamie opłucnej i wysięk w osierdziu w stopniu 3. lub 4. stwierdzono odpowiednio u 7% i 2% pacjentów. Spośród pacjentów, u których zgłaszano wysięk w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4., u 87% zgłaszano poprawę do stopnia 0-2. U < 1% pacjentów wystąpiło wodobrzusze oraz uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4. U jednego procenta pacjentów wystąpił obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu. 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 leki 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony produktem SPRYCEL miał QTcF > 500 msec (patrz punkt 4.4).

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).

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w przewlekłej fazie CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem (mediana czasu leczenia 23 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 (Tabela 3a). Również mielosupresję obserwowano rzadziej po podaniu 100 mg raz na dobę (patrz poniżej Badania diagnostyczne).

Tabela 3a: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (co najmniej 24-miesięczny okres obserwacji)

	100 mg raz na dobę n = 165		140 mg raz na dobę ^a n = 163		50 mg dwa razy na dobę ^a n = 167		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 167	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów							
Biegunka	27	2	30	4	31	2	27	4
Retencja płynów	34	4	40	7	37	5	40	10
Obrzęk powierzchowny	18	0	17	1	19	0	19	1
Wysięk opłucnowy	18	2	26	5	24	4	24	5
Obrzęk uogólniony	3	0	5	0	0	0	2	0
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	0	0	4	1	1	1	5	3
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2	5	2	2	1
Obrzęk płuc	0	0	0	0	1	1	3	1
Nadciśnienie płucne	0	0	1	0	1	0	1	1
Krwotok	11	1	14	1	10	4	16	2
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2	1	2	0	5	3	4	2

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

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

Dostępne są długoterminowe, łączne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, dla dawki 100 mg raz na dobę. Ze względu na możliwość przejścia na dawkowanie 100 mg raz na dobę w pozostałych trzech ramionach badania, wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tych grupach terapeutycznych są podobne do uzyskanych dla dawki 100 mg raz na dobę. Wśród pacjentów leczonych dawką początkową wynoszącą 100 mg raz na dobę, łączne wskaźniki dla wielu działań niepożądanych związanych z podaniem leku (wszystkich stopni) były identyczne po 2 i 5 latach włączając zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, krwawienie z przewodu pokarmowego (dane dotyczące działań niepożądanych, patrz Tabela 3a) lub bardzo zbliżone w przypadku biegunki (27% vs. 28%) i obrzęku uogólnionego (3% vs. 4%). Działania niepożądane związane z podaniem leku (wszystkich stopni), które nadal występowały u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach obejmowały: całkowitą retencję płynów (34% vs. 42%), wysięk opłucnowy (18% vs. 24%) oraz obrzęk powierzchowny (18% vs. 21%). Wskaźnik dla wysięku opłucnowego stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach wynosił odpowiednio 2% vs. 4%.

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w zaawansowanej fazie CML i Ph+ALL (mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy dla fazy akceleracji w CML, 3 miesiące dla mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML, 4 miesiące dla limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML i 3 miesiące dla Ph+ ALL)), retencję płynów (wysięk opłucnowy i wysięk osierdziowy) stwierdzano rzadziej u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w dawce 140 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych dawką 70 mg podawaną dwa razy na dobę (Tabela 3b).

Tabela 3b: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Zaawansowana faza CML i Ph+ ALL

	140 mg raz na dobę n = 304		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 305	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów			
Biegunka	28	3	29	4
Retencja płynów	33	7	43	11
Obrzęk powierzchowny	15	< 1	19	1
Wysięk opłucnowy	20	6	34	7
Obrzęk uogólniony	2	0	3	1
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	1	0	2	1
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2
Obrzęk płuc	1	1	3	1
Wodobrzusze	0	0	1	0
Nadciśnienie płucne	0	0	1	< 1
Krwotok	23	8	27	7
Krwawienie z przewodu pokarmowego	8	6	12	6

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

Odchylenie od normy wyników badań laboratoryjnych

Hematologia

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, stwierdzono następujące odchylenia od normy wyników laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%).

U pacjentów z noworozpoznaną 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 daki. U 1,6% pacjentów zaprzestano leczenia na stałe.

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 3. i 4. stopnia przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Zaburzenia hematologiczne stopni 3. i 4. wg CTC w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem

	Faza przewlekła (n= 1150)	Faza akceleracji (n= 502)	Mieloblastycz na postać przełomu blastycznego (n= 280)	Limfoblastycz na postać przełomu blastycznego i Ph+ALL (n= 250)
	Procent (%) pacjentów			
Wskaźniki hematologiczne				
Neutropenia	48	69	80	79
Małopłytkowość	42	72	82	78
Niedokrwistość	19	55	75	46

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 anemii (13% vs. 13%).

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego w stopniu 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 (2-letni okres obserwacji)

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej 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. Nie zaprzestano leczenia produktem SPRYCEL z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

Podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $< 1\%$ pacjentów z CML (opornych na lub nietolerujących imatynibu) w fazie przewlekłej, natomiast u 1 do 7% pacjentów z zaawansowanymi postaciami CML oraz z Ph+ ALL. Poziomy te wyrównywały się zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w przewlekłej fazie CML podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $\leq 1\%$ pacjentów z podobnie małą częstością w czterech leczonych grupach. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL, podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u od 1% do 4% 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 3. lub 4. stopnia uzyskiwano zazwyczaj prawidłowe stężenie wapnia po doustnej suplementacji wapniem. Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3 i 4 obserwowano u pacjentów we wszystkich fazach CML, ale u pacjentów z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ALL ze zwiększoną częstością. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 3. i 4. obserwowano u $< 1\%$ pacjentów w fazie przewlekłej CML, a u pacjentów z zaawansowaną fazą CML ze wzrastającą częstością od 1 do 4%.

Inne szczególne grupy

Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu SPRYCEL w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Przedawkowanie po podaniu 280 mg na dobę przez jeden tydzień opisano u dwóch pacjentów. U obu stwierdzono istotne zmniejszenie ilości płytek. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), pacjenci, którzy przyjęli 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 PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

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 przewlekłej fazy CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami CML przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Przeprowadzono cztery otwarte badania kliniczne II fazy, z jednym ramieniem, bez grupy kontrolnej, w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję imatynibu. Przeprowadzono także jedno nieporównawcze badanie z randomizacją pacjentów w przewlekłej fazie, 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 noworozpoznaną 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 2440 pacjentów, 23% spośród nich miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat.

Przewlekła faza CML - Pacjenci nowozdiagnozowani

Przeprowadzono międzynarodowe, otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną 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 24-miesięcznym okresie obserwacji, 77% pacjentów randomizowanych do grupy produktu SPRYCEL i 75% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzeszanie leczenia w ciągu 24 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 7% 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: Skuteczność u pacjentów z noworozpoznana 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%	—
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)	—
Współczynnik ryzyka			
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)		—

^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.

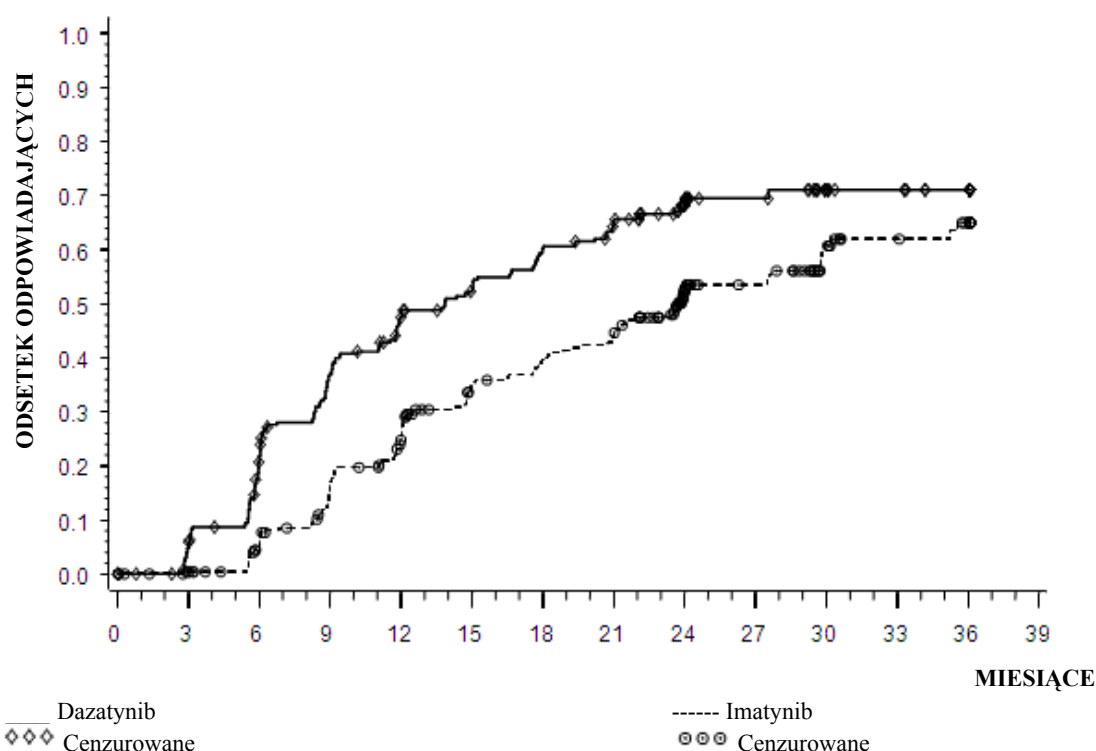
^c Większa odpowiedź molekularna (w jakimkolwiek czasie) była definiowana wg współczynnika BCR-ABL $\leq 0,1\%$ w oznaczeniu metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej ze standaryzacją zgodnie ze skalą międzynarodową. Są to łączne wskaźniki reprezentujące minimalny okres obserwacji w ciągu określonego czasu.

*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 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 5,7 miesiąca w grupie imatynibu. U pacjentów z MMR mediana czasu do uzyskania MMR po 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 8,8 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 12,1 miesiąca w grupie imatynibu. Wyniki te są zgodne z wartościami uzyskanymi po 12 miesiącach.

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



GRUPA	# ODPOWIADAJĄCY / # Z RANDOMIZACJA	WSPÓLCZYNNIK RYZYKA (95% CI)
DAZATYNIB	167/259	
IMATYNIB	130/260	
DAZATYNIB WOBEC IMATYNIBU		1.69 (1,34 – 2,12)

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%) i 24 miesięcy (80% i 74%) były współmierne z pierwszorzędowym 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%) i 24 miesięcy (64% i 46%) były także współmierne z pierwszorzędowym punktem końcowym. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli MMR w ciągu 12 miesięcy, MMR utrzymało w ciągu 24 miesięcy 97% w grupie leczonych produktem SPRYCEL i 92,4% w grupie leczonych imatynibem.

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 (29,7% w stosunku do 19,2%). 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 (18,1% w stosunku do 8,8%).

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: 73% i 56%; pośredniego ryzyka: 61% i 50%; wysokiego ryzyka: 57% i 38%, odpowiednio).

Progresję 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 24-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił 93,7% (CI: 90,6% - 96,8%) i 92,1% (CI: 88,6% - 95,6%), odpowiednio w grupach leczonych dazatynibem i imatynibem. Przejście w ciągu 24 miesięcy do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego występowało u mniej niż połowie pacjentów leczonych dazatynibem (n = 6; 2,3%) w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem (n = 13; 5%). Szacowany 24-miesięczny odsetek przeżyć pacjentów leczonych

dazatynibem i imatynibem wynosił odpowiednio 95,3% (CI: 92,7% - 97,9%) i 95,2% (CI: 92,6% - 97,9%).

Bezpieczeństwo stosowania dazatynibu u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej z co najmniej 24-miesięcznym okresem obserwacji było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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 (Major Cytogenetic Response - MCyR):

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 (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 (complete cytogenetic response - CCyR), podczas gdy w ramieniu imatynibu tylko 8% pacjentów osiągnęło taką odpowiedź. Po dłuższym czasie leczenia i okresie obserwacji (mediana 24 miesiące) 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.

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 miesięcy. 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 miesiące, przy 51% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. 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 CMLU 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 wyniosła 82 miesiące. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 14 miesiące 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 6.

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 miesiące 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 6.

Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL

U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ ALL wykazujących oporność lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie imatynibem przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 48 pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (42 z opornością oraz 6 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 28 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 2% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 50% (oceniony u wszystkich 22 leczonych pacjentów z CCyR). Dodatkowo 46 pacjentów z Ph+ ALL otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (44 z opornością oraz 2 z brakiem tolerancji imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 18 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 7% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 52% (oceniony u wszystkich 25 leczonych pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. Warto zauważyć, że szybko osiągnano dużą odpowiedź hematologiczną (MaHR) (w większości przypadków w ciągu 35 dni od pierwszej dawki dazatynibu dla pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz w ciągu 55 dni dla pacjentów z Ph+ ALL).

Tabela 6: 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)	Ph+ ALL (n= 46)
Odpowiedź hematologiczna^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57–72)	33% (24–43)	35% (22–51)	41% (27–57)
CHR (95% CI)	91% (88–94)	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
Czas 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 (przewlekła faza 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/Ph+ ALL): 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 $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, lub płytki krwi $\geq 20000/\text{mm}^3$ i $\leq 100000/\text{mm}^3$.

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

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

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

Badania kliniczne III Fazy u pacjentów z CML w przewlekłej fazie, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL, 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 24-miesięcznej i 60-miesięcznej obserwacji od rozpoczęcia leczenia dazatynibem.

1- W badaniu przewlekłej fazy CML, u pacjentów opornych na imatynibu, głównym punktem końcowym był MCyR. Drugorzędowym punktem końcowym był MCyR podzielony przez dawkę dobową u pacjentów opornych na imatynibu. Do innych punktów drugorzędowych należały czas trwania MCyR, PFS, całkowity czas przeżycia. Całkowitą liczbę 670 pacjentów, z których 497 było opornych na imatynib, randomizowano do grup otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła 29 miesięcy (zakres < 1 – 66 miesięcy). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek ($n = 205$) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 miesięcy).

Skuteczność osiągnięto we wszystkich grupach leczonych dazatynibem podawanym jeden raz na dobę. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (różnica w MCyR 1,9%; z 95% przedziałem ufności $[-6,8\% - 10,6\%]$) wykazano porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) z podawaniem 2 razy na dobę. Dla głównego drugorzędowego punktu końcowego badania wykazano również porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) dla całkowitej dawki dobowej 100 mg i całkowitej dawki dobowej 140 mg (różnica w MCyR 0,2%; z 95% przedziałem ufności $[-8,9\% - 8,5\%]$). Wyniki skuteczności zebrano w Tabeli 7 i 8.

Tabela 7: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 2 latach)

	100 mg raz na dobę n = 167	50 mg dwa razy na dobę ^a n = 168	140 mg raz na dobę ^a n = 167	70 mg dwa razy na dobę ^a n = 168
Wszyscy pacjenci				
Pacjenci oporni na imatynib	n = 124	n = 124	n = 123	n = 126
Stopień odpowiedzi hematologicznej^b (%) (95% CI)				
CHR	92% (86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%) (95% CI)				
MCyR				
Wszyscy pacjenci	63% (56-71)	61% (54-69)	63% (55-70)	61% (54-69)
Pacjenci oporni na imatynib	59% (50-68)	56% (47-65)	58% (49-67)	57% (48-66)
CCyR				
Wszyscy pacjenci	50% (42-58)	50% (42-58)	50% (42-58)	54% (46-61)
Pacjenci oporni na imatynib	44% (35-53)	42% (33-52)	42% (33-52)	48% (39-57)
Większa odpowiedź molekularna^d (%) (95% CI)				
Wszyscy pacjenci	69% (58-79)	70% (59-80)	72% (60-82)	66% (54-76)
Pacjenci oporni na imatynib	72% (58-83)	69% (54-81)	63% (48-76)	64% (50-76)

- ^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).
- ^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): CHR (przewlekła faza CML): Krwinki białe (WBC) $\leq$ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi $< 450000/\text{mm}^3$, 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.
- ^{bc} Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa ($> 0\%$ –35%). Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) (0%–35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.
- ^d Kryteria większej odpowiedzi molekularnej: określona jako współczynnik BCR-ABL/gen kontrolny $< 0,1\%$ oznaczony metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej. Odpowiedź molekularną badano w podgrupie ocenianych pacjentów, u których wystąpił CCyR. CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

Tabela 8: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 5 latach)

	100 mg raz na dobę	50 mg dwa razy na dobę ^a	140 mg raz na dobę ^a	70 mg dwa razy na dobę ^a
Bez postępu choroby ^b				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	90% (86-95)	86% (81-92)	88% (82-93)	87% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	88% (82-94)	84% (77-91)	86% (80-93)	85% (78-91)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	80% (73-87)	76% (68-83)	75% (67-82)	76% (68-83)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (68-85)	73% (64-82)	68% (59-78)	72% (63-81)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	51% (41-60)	56% (47-65)	42% (32-52)	52% (44-61)
Pacjenci oporni na imatynib	49% (39-59)	55% (44-65)	33% (21-44)	51% (41-61)
Całkowite przeżycie				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	96% (93-99)	96% (93-99)	96% (93-99)	94% (90-98)
Pacjenci oporni na imatynib	94% (90-98)	95% (91-99)	97% (93-100)	92% (87-97)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	91% (86-96)	90% (86-95)	94% (90-97)	88% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	89% (84-95)	89% (83-94)	94% (89-98)	84% (78-91)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	78% (72-85)	75% (68-82)	79% (72-86)	73% (66-80)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (69-85)	73% (64-81)	76% (66-85)	70% (62-78)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

^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%]), a pacjentów leczonych dazatynibem w dawce 70 mg dwa razy na dobę 88% (95% CI: [81%-95%]).

U pacjentów opornych na imatynib, którzy otrzymali dawkę 100 mg raz na dobę, większą odpowiedź molekularną (ang. major molecular response - MMR) uzyskano u 35% w ciągu 2 lat i 42% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR.

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%. W populacji z nietolerancją otrzymującej dawkę 100 mg raz na dobę, MMR uzyskano u 43% w ciągu 2 lat i 53% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR. Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera wszyscy pacjenci nietolerujący imatynibu (100%) utrzymali MCyR przez 1 rok a 92% (95% CI: [80%-100%]) utrzymało MCyR przez 18 miesięcy. Oczekiwany procent PFS w tej grupie wynosił 97% (95% CI: [92%-100%]) w 1. roku i 87% (95% CI: [76%-99%])

w 2. roku oraz 56% (95% CI: [37%-76%]) w 5. roku. Oczekiwany procent całkowitego przeżycia wynosił 100% w 1. roku i 95% (95% CI: [88%-100%]) w 2 roku oraz 82% (95% CI: [70%-94%]) w 5 roku.

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

Dla głównego punktu końcowego określającego skuteczność podawanie raz na dobę miało porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) do podawania dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; z 95% przedziałem ufności [-7,1% - 8,7%]). Procenty odpowiedzi zebrano w Tabeli 9.

Tabela 9: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniach III fazy dotyczących optymalizacji dawkowania: Zaawansowana Faza CML i Ph+ ALL

140 mg raz na dobę					70 mg dwa razy na dobę ^a			
	Faza akceleracji (n= 158)	Mieloblasty czna postać przełomu blastycznego (n= 75)	Limfoblasty czna postać przełomu blastycznego (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)	Faza akceleracji (n= 159)	Mieloblasty czna postać przełomu blastycznego (n= 74)	Limfoblasty czna postać przełomu blastycznego (n= 28)	Ph+ALL (n= 44)
MaHR^b	66%	28%	42%	38%	68%	28%	32%	32%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)	(60-75)	(19-40)	(16-52)	(19-48)
CHR^b	47%	17%	21%	33%	52%	18%	14%	25%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)	(44-60)	(10-28)	(4-33)	(13-40)
NEL^b	19%	11%	21%	5%	16%	11%	18%	7%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)	(11-23)	(5-20)	(6-37)	(1-19)
MCyR^c	39%	28%	52%	70%	43%	30%	46%	52%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)	(35-51)	(20-42)	(28-66)	(37-68)
CCyR	32%	17%	39%	50%	33%	23%	43%	39%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)	(26-41)	(14-34)	(25-63)	(24-55)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

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

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm³ i < 1000/mm³, lub płytki krwi ≥ 20000/mm³ i ≤ 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 nie osiągnięto mediany MaHR dla żadnej z obu grup. Mediana PFS wynosiła 25 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę. Mediana całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę nie została osiągnięta, a dla grupy otrzymującej 70 mg dwa razy na dobę wynosiła 31 miesięcy.

U pacjentów z mieloblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 8 miesięcy i 9 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 4 miesiące dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia 8 miesięcy dla obu grup. U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 8 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 5 miesięcy dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła odpowiednio 11 miesięcy i 9 miesięcy.

U pacjentów z Ph+ ALL mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 12 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła, odpowiednio 4 miesiące i 3 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia, odpowiednio 7 miesięcy i 9 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u dzieci.

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań 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_0) 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 [^{14}C], dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 29% z całości radioaktywnej krążącej w osoczu. Stężenia metabolitów w osoczu oraz ich aktywność oznaczana *in vitro* wskazują, że metabolity nie mogą odgrywać istotnej roli w obserwowanych właściwościach farmakologicznych dazatynibu. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm dazatynibu jest CYP3A4.

Eliminacja

Dazatynib wydany jest w przeważającej części z kałem, głównie w postaci metabolitów. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki dazatynibu znakowanego węglem [^{14}C] 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 pozostałą część stanowiły metabolity.

Zaburzenie czynności wątroby i nerek

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę dazatynibu po podaniu jednorazowym oceniono u 8 osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, którym podano dawkę 50 mg oraz u 5 osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, którym podawano dawkę 20 mg i porównywano z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami, którym podano dawkę 70 mg dazatynibu. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu do osób z normalną czynnością wątroby średnie wartości C_{max} i AUC dazatynibu, dostosowane do dawki 70 mg, były zmniejszone odpowiednio o 47% i 8%. U osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w

porównaniu do osób z normalną 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 w obrębie szpiku kostnego; podobne zmiany, lecz z mniejszą częstością, obserwowano u małp. Toksyczność dotycząca układu limfatycznego obejmowała u szczurów zmniejszenie liczby limfocytów w węzłach chłonnych, śledzionie oraz grasicy i zmniejszeniu się masy organów limfatycznych. Zmiany dotyczące układu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego były odwracalne i ustępowały po zakończeniu leczenia.

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

Działanie dazatynibu na kanał potasowy hERG oraz na włókna Purkinje'go stwierdzone w badaniach *in vitro* wskazuje na możliwość wydłużania czasu repolaryzacji 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'a). 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).

Dazatynib nie miał działania rakotwórczego u szczurów narażonych na dawki do 3 mg/kg mc. na dobę, która to dawka powodowała wystąpienie stężenia dazatynibu w osoczu podobnego do obserwowanego klinicznie.

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

Blistry Alu/Alu (blistry z kalendarzem lub 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 po 14 tabletek powlekanych w każdym.

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

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 60 tabletkami powlekanyymi.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Tabletki powlekane złożone są z rdzenia pokrytego otoczką, która zapobiega narażeniu personelu medycznego na substancję czynną. Jednakże, w przypadku nieumyślnego zgniecenia lub przełamania tabletki, 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. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/005
EU/1/06/363/008
EU/1/06/363/002

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/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 94,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SPRYCEL wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- noworozpoznaną 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 przewlekłej fazie CML wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (zaawansowana faza) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ALL) wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie (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 skutków zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. Complete Cytogenetic Response - CCyR).

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 Ph+ ALL zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła CML) lub do 180 mg raz na dobę (zaawansowana faza CML lub Ph+ ALL) 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	1. Przerwać leczenie do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l oraz liczby 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) < 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 nowozdiagnozowanych pacjentów) lub zaprzestać leczenia u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie zawierające imatynib.
Faza akceleracji lub faza przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL (dawka początkowa 140 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek krwi < 10 x 10 ⁹ /l	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 jego ustąpienia lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli zdarzenia pojawia się kolejny raz zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkich niehematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ich ustąpienia. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U pacjentów w przewlekłej fazie 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 z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+

ALL, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne.

Wysięk w jamie opłucnej: jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej przerwać leczenie dazatynibem do czasu gdy ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu równocześnie (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po wyleczeniu pierwszego epizodu rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu 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 zdarzenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego SPRYCEL u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniem 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 nowozdiagnozowanych 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 $> 1,5$ razy 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 lub dzielić tabletek aby zminimalizować ryzyko narażenia na lek skóry, 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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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 grupy

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych, po jednorazowym podaniu, pacjenci z zaburzeniem 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 zaburzeniem 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 częściej u pacjentów z zaawansowanym stadium CML lub z Ph⁺ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U pacjentów z opornością lub nietolerancją na imatynib, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy przeprowadzać co 2 tygodnie przez pierwsze 6 tygodni, co 3 miesiące przez 2 lata, a następnie co 6 miesięcy. Zahamowanie czynności szpiku kostnego było najczęściej odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Krwawienie

W badaniu III Fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 1 pacjenta (<1%) otrzymującego dazatynib w porównaniu do 2 pacjentów (1%) otrzymujących imatynib. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a w 6 związane było z małopłytkowością stopnia 4. Według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne ciężkie krwawienia wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawienia 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.

Pacjenci przyjmujący produkty lecznicze hamujące czynność płytek krwi lub przeciwzakrzepowe byli wykluczeni z początkowych badań klinicznych produktu SPRYCEL. W kolejnych badaniach dopuszczono jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, kwasu acetylosalicylowego i

niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz produktu SPRYCEL, jeśli liczba płytek była $> 50\ 000\text{--}75\ 000/\text{mm}^3$. 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 2 pacjentów (1%) w każdej z badanych grup (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 11% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 2% pacjentów. W badaniach tych u $< 1\%$ pacjentów wystąpiło wodobrzusze w stopniu 3. lub 4. oraz u $< 1\%$ pacjentów uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4., a u 1% pacjentów obserwowano niekardiogeny obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4.

U pacjentów z objawami przypominającymi wysięk w jamie opłucnej, takie 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. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo, lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów (patrz punkty 4.2 i 4.8). Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować. Retencja płynów występowała rzadziej u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia raz na dobę w porównaniu do schematu dwa razy na dobę stosowanego w dwóch badaniach klinicznych fazy III dotyczących optymalizacji dawkowania (patrz punkt 4.8).

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu (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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, obejmującym 258 pacjentów leczonych dazatynibem i 258 pacjentów leczonych imatynibem, 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 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, 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, osoby przyjmujące produkty lecznicze przeciwaritmiczne 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, 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 i zakończony zgonem zawał serca. Zdarzenia 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 przeszłona 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 zdarzeń łagodnych do umiarkowanych ($\leq$ stopień 2.), a w przypadku ciężkich zdarzeń ($\geq$ 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.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera 135 mg jednowodnej laktozy w 100 mg dawce dobowej i 189 mg laktozy jednowodnej w 140 mg dawce dobowej. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy (typu Lapp) lub z zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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 H_2 lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może, prawdopodobnie, zmniejszać ekspozycję na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę leku zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki 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 H_2 lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zobojętniające sok żołądkowy (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Z danych nieklinicznych wynika, że rozpuszczalność dazatynibu zależy od pH. Równoczesne podanie wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu z produktem 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 symwastatynę, która jest znanym substratem CYP3A4, przez zwiększenie AUC o 20% oraz C_{max} o 37%. Nie można wykluczyć, że działanie to jest silniejsze po wielokrotnym podaniu dazatynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując substraty CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (jak np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydil lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) u pacjentów otrzymujących 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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania dazatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu SPRYCEL nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. 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/toksikologiczne 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, dlatego zarówno wykazujący aktywność seksualną mężczyźni, jak i kobiety, podczas leczenia powinni stosować skuteczną antykoncepcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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 2440 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, w tym 258 pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej i 2182 pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL.

W noworozpoznanym badaniu pacjentów poddano co najmniej 12-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę) oraz w badaniach z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL, 1520 pacjentów poddano co najmniej 24-miesięcznej obserwacji a 662 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, co najmniej 60-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę, lub 70 mg dwa razy na dobę).

W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy (zakres od 0,03 - 24 miesięcy) dla produktu SPRYCEL i 14 miesięcy (zakres od 0,3 - 26 miesięcy) dla imatynibu; mediana średniej dawki dobowej wynosiła, odpowiednio 99 mg i 400 mg. Mediana czasu leczenia u 2182 pacjentów z CML lub Ph+ ALL z opornością lub nietolerancją na imatynib wynosiła 15 miesięcy (zakres 0 - 65,6 miesiąca). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek (n = 205) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 miesięcy).

Wśród całkowitej liczby 2440 leczonych pacjentów 23% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% pacjentów miało ≥ 75 lat.

U większości pacjentów leczonych produktem SPRYCEL występowały w pewnym okresie leczenia objawy niepożądane. Nasilenie przeważającej części objawów był od łagodnego do umiarkowanego. W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, z powodu działań niepożądanych, przerwano leczenie u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 4% pacjentów leczonych imatynibem. Wśród pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem procent przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych po 2 latach wynosił 15% w fazie przewlekłej CML w odniesieniu do wszystkich dawek, 16% w fazie akceleracji CML, 15% w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego CML, 8% w limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML i 8% w Ph+ ALL. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w fazie przewlekłej CML z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, wskaźnik zaprzestania stosowania leku z powodu działań niepożądanych wynosił 18% u pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę.

Większość pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, mogło być leczonych produktem SPRYCEL. U 10 z 215 pacjentów, w badaniach klinicznych z 24-miesięcznym okresem obserwacji u pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi 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%). U pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem leczonych produktem SPRYCEL najczęściej zgłaszanymi objawami 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 podsumowanie 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 zaburzeń 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 zakończona zgonem)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Niezbyt często</i>	zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Często</i>	gorączka z granulocytopenią, pancytopenia
<i>Rzadko</i>	aplazja układu czerwono krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często</i>	anoreksja, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia
<i>Niezbyt często</i>	hipoalbuminemia
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 ^{*a} , omdlenie, drżenia, niepamięć
<i>Rzadko</i>	udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne (TIA), drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchota oczu
<i>Niezbyt często</i>	zapalenia spojówek
<i>Rzadko</i>	upośledzenie widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Często</i>	szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	zawroty głowy
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca* ^b , 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
<i>Rzadko</i>	przerost prawej komory, zapalenia mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy
<i>Nieznana</i>	migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	krwotok* ^c
<i>Często</i>	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył
<i>Rzadko</i>	sinica marmurkowata
<i>Nieznana</i>	zakrzepica /zatorowość (w tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo często</i>	wysięk w jamie opłucnej*, duszność
<i>Często</i>	kaszel, obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc
<i>Niezbyt często</i>	skurcz oskrzeli, astma
<i>Rzadko</i>	ostry zespół zaburzeń oddychania
<i>Nieznana</i>	śródmiąższowa choroba płuc, tętnicze nadciśnienie płucne (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne)
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, owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przelyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, dysfagia
<i>Rzadko</i>	gastroenteropatia związana z utratą białka
<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 ^d
<i>Często</i>	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
<i>Niezbyt często</i>	ostre agranulocytowe zapalenie skóry z gorączką, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodysestji dłoniowo-podeszwowej
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, zapalenie mięśni
<i>Rzadko</i>	zapalenie ścięgien
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, proteinuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	ginekomastia, nieregularne miesiączkowanie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	retencja płynów*, zmęczenie, obrzęk powierzchowny* ^c , gorączka
<i>Często</i>	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony*, dreszcze
<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, nietolerancja temperatury otoczenia
Badania diagnostyczne	
<i>Często</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
<i>Niezbyt często</i>	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	stłuczenia

^a W tym krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadtwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podtwardówkowy i krwotok podtwardówkowy.

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

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

^d W tym wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszcząca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry i pokrzywka pęcherzykowa.

^e W tym obrzęk uszu, obrzęk obu stóp, obrzęk obu nóg, obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk narządów płciowych, obrzęk opadowy, obrzęk w miejscu nacięcia, obrzęk warg, miejscowe obrzęki, obrzęk plamki, obrzęk okolicy narządów płciowych, obrzęk ust, obrzęk obwodowy, obrzęk oczodołu, obrzęk przącia, obrzęk okołoczodołowy, obrzęk ciastowaty, obrzęk moszny, obrzęk skóry, opuchnięcie twarzy i obrzęk języka.

* 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 częściej u pacjentów z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+ ALL niż u pacjentów z przewlekłą fazą CML (patrz punkt 4.4).

Krwawienia

U pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL zgłoszono przypadki krwawienia związane ze stosowanym leczeniem począwszy od wybroczyn i krwawienia z nosa po krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4). W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 1 pacjent (< 1%) otrzymujący produkt SPRYCEL miał krwotok 3. stopnia. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a 6 z nich związane było z małopłytkowością stopnia 4. w skali toksyczności CTC. Krwawienie z przewodu pokarmowego w stopniu 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawień u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością w stopniu 3. lub 4. 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 (patrz punkt 4.4).

Retencja płynów

Różnorodne objawy niepożądane, takie jak: wysięk w jamie opłucnej, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk w osierdziu z obrzękiem lub bez obrzęku powierzchownego, mogą być opisane ogólnie jako „retencja płynów”. W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej wysięk w

jamie opłucnej stopnia 1. lub 2. stwierdzono u 26 pacjentów (10%) otrzymujących produkt SPRYCEL. Mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 28 tygodni (zakres od 4 - 88 tygodni). Mediana czasu obecności wysięku w jamie opłucnej wynosiła 50 dni (zakres od 5 - 585 dni). Działanie to było zwykle odwracalne i możliwe do opanowania przez zaprzestanie leczenia produktem SPRYCEL i zastosowanie leków moczopędnych lub innych odpowiednich środków pomocniczych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem w jamie opłucnej, u 73% czasowo zaprzestano podawania z medianą wynoszącą 15 dni (zakres od 6 - 56 dni). U trzydziestu jeden procent zastosowano zmniejszenie dawki. Dodatkowo, 46% otrzymywało jednocześnie leki moczopędne (z medianą wynoszącą 64 dni), a 27% otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy (z medianą wynoszącą 29 dni). U jednego pacjenta wykonano nakłucie jamy opłucnej. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia 23 pacjentów (88% pacjentów, u których wystąpił wysięk w jamie opłucnej) mogło kontynuować leczenie produktem SPRYCEL, a skuteczność leczenia nie była zmieniona (92% osiągnęło pełną odpowiedź cytogenetyczną). Innymi działaniami niepożądanymi związanymi z retencją płynów, opisywanymi u pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL, były: zlokalizowany obrzęk powierzchowny (9%) i obrzęk uogólniony (2%). U < 2% pacjentów opisywano również zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, nadciśnienie płucne i obrzęk płuc.

U 11% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stosowanie produktu SPRYCEL jest związane z wystąpieniem retencji płynów w stopniu 3. lub 4. Wysięk w jamie opłucnej i wysięk w osierdziu w stopniu 3. lub 4. stwierdzono odpowiednio u 7% i 2% pacjentów. Spośród pacjentów, u których zgłaszano wysięk w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4., u 87% zgłaszano poprawę do stopnia 0-2. U < 1% pacjentów wystąpiło wodobrzusze oraz uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4. U jednego procenta pacjentów wystąpił obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu. 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 leki 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony produktem SPRYCEL miał QTcF > 500 msec (patrz punkt 4.4).

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).

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w przewlekłej fazie CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem (mediana czasu leczenia 23 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 (Tabela 3a). Również mielosupresję obserwowano rzadziej po podaniu 100 mg raz na dobę (patrz poniżej Badania diagnostyczne).

Tabela 3a: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (co najmniej 24-miesięczny okres obserwacji)

	100 mg raz na dobę n = 165		140 mg raz na dobę ^a n = 163		50 mg dwa razy na dobę ^a n = 167		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 167	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów							
Biegunka	27	2	30	4	31	2	27	4
Retencja płynów	34	4	40	7	37	5	40	10
Obrzęk powierzchowny	18	0	17	1	19	0	19	1
Wysięk opłucnowy	18	2	26	5	24	4	24	5
Obrzęk uogólniony	3	0	5	0	0	0	2	0
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	0	0	4	1	1	1	5	3
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2	5	2	2	1
Obrzęk płuc	0	0	0	0	1	1	3	1
Nadciśnienie płucne	0	0	1	0	1	0	1	1
Krwotok	11	1	14	1	10	4	16	2
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2	1	2	0	5	3	4	2

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

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

Dostępne są długoterminowe, łączne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, dla dawki 100 mg raz na dobę. Ze względu na możliwość przejścia na dawkowanie 100 mg raz na dobę w pozostałych trzech ramionach badania, wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tych grupach terapeutycznych są podobne do uzyskanych dla dawki 100 mg raz na dobę. Wśród pacjentów leczonych dawką początkową wynoszącą 100 mg raz na dobę, łączne wskaźniki dla wielu działań niepożądanych związanych z podaniem leku (wszystkich stopni) były identyczne po 2 i 5 latach włączając zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, krwawienie z przewodu pokarmowego (dane dotyczące działań niepożądanych, patrz Tabela 3a) lub bardzo zbliżone w przypadku biegunki (27% vs. 28%) i obrzęku uogólnionego (3% vs. 4%). Działania niepożądane związane z podaniem leku (wszystkich stopni), które nadal występowały u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach obejmowały: całkowitą retencję płynów (34% vs. 42%), wysięk opłucnowy (18% vs. 24%) oraz obrzęk powierzchowny (18% vs. 21%). Wskaźnik dla wysięku opłucnowego stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach wynosił odpowiednio 2% vs. 4%.

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w zaawansowanej fazie CML i Ph+ALL (mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy dla fazy akceleracji w CML, 3 miesiące dla mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML, 4 miesiące dla limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML i 3 miesiące dla Ph+ ALL)), retencję płynów (wysięk opłucnowy i wysięk osierdziowy) stwierdzano rzadziej u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w dawce 140 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych dawką 70 mg podawaną dwa razy na dobę (Tabela 3b).

Tabela 3b: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Zaawansowana faza CML i Ph+ ALL

	140 mg raz na dobę n = 304		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 305	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów			
Biegunka	28	3	29	4
Retencja płynów	33	7	43	11
Obrzęk powierzchowny	15	< 1	19	1
Wysięk opłucnowy	20	6	34	7
Obrzęk uogólniony	2	0	3	1
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	1	0	2	1
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2
Obrzęk płuc	1	1	3	1
Wodobrzusze	0	0	1	0
Nadciśnienie płucne	0	0	1	< 1
Krwotok	23	8	27	7
Krwawienie z przewodu pokarmowego	8	6	12	6

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

Odchylenie od normy wyników badań laboratoryjnych

Hematologia

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, stwierdzono następujące odchylenia od normy wyników laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%).

U pacjentów z noworozpoznaną 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 daki. U 1,6% pacjentów zaprzestano leczenia na stałe.

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 3. i 4. stopnia przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Zaburzenia hematologiczne stopni 3. i 4. wg CTC w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem

	Faza przewlekła (n= 1150)	Faza akceleracji (n= 502)	Mieloblastycz na postać przełomu blastycznego (n= 280)	Limfoblastycz na postać przełomu blastycznego i Ph+ALL (n= 250)
	Procent (%) pacjentów			
Wskaźniki hematologiczne				
Neutropenia	48	69	80	79
Małopłytkowość	42	72	82	78
Niedokrwistość	19	55	75	46

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 anemii (13% vs. 13%).

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego w stopniu 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 (2-letni okres obserwacji)

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej 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. Nie zaprzestano leczenia produktem SPRYCEL z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

Podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $< 1\%$ pacjentów z CML (opornych na lub nietolerujących imatynibu) w fazie przewlekłej, natomiast u 1 do 7% pacjentów z zaawansowanymi postaciami CML oraz z Ph+ ALL. Poziomy te wyrównywały się zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w przewlekłej fazie CML podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $\leq 1\%$ pacjentów z podobnie małą częstością w czterech leczonych grupach. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL, podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u od 1% do 4% 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 3. lub 4. stopnia uzyskiwano zazwyczaj prawidłowe stężenie wapnia po doustnej suplementacji wapniem. Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3 i 4 obserwowano u pacjentów we wszystkich fazach CML, ale u pacjentów z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ALL ze zwiększoną częstością. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 3. i 4. obserwowano u $< 1\%$ pacjentów w fazie przewlekłej CML, a u pacjentów z zaawansowaną fazą CML ze wzrastającą częstością od 1 do 4%.

Inne szczególne grupy

Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu SPRYCEL w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Przedawkowanie po podaniu 280 mg na dobę przez jeden tydzień opisano u dwóch pacjentów. U obu stwierdzono istotne zmniejszenie ilości płytek. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), pacjenci, którzy przyjęli 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 PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

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 przewlekłej fazy CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami CML przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Przeprowadzono cztery otwarte badania kliniczne II fazy, z jednym ramieniem, bez grupy kontrolnej, w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję imatynibu. Przeprowadzono także jedno nieporównawcze badanie z randomizacją pacjentów w przewlekłej fazie, 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 noworozpoznaną 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 2440 pacjentów, 23% spośród nich miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat.

Przewlekła faza CML - Pacjenci nowozdiagnozowani

Przeprowadzono międzynarodowe, otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną 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. Zaprzeszczenie leczenia w ciągu 12 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 3% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 5% pacjentów leczonych imatynibem.

W co najmniej 24-miesięcznym okresie obserwacji, 77% pacjentów randomizowanych do grupy produktu SPRYCEL i 75% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzeszczenie leczenia w ciągu 24 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 7% 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: Skuteczność u pacjentów z noworozpoznana 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%	—
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)	—
Współczynnik ryzyka			
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)		—

^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.

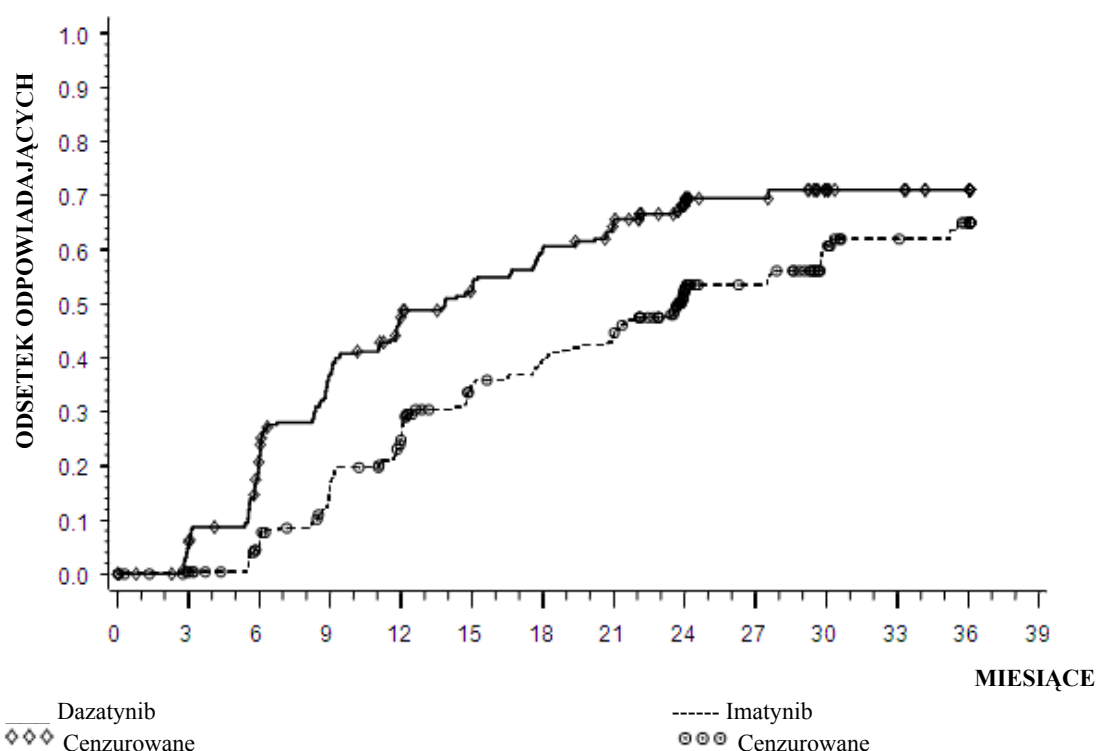
^c Większa odpowiedź molekularna (w jakimkolwiek czasie) była definiowana wg współczynnika BCR-ABL $\leq 0,1\%$ w oznaczeniu metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej ze standaryzacją zgodnie ze skalą międzynarodową. Są to łączne wskaźniki reprezentujące minimalny okres obserwacji w ciągu określonego czasu.

*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 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 5,7 miesiąca w grupie imatynibu. U pacjentów z MMR mediana czasu do uzyskania MMR po 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 8,8 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 12,1 miesiąca w grupie imatynibu. Wyniki te są zgodne z wartościami uzyskanymi po 12 miesiącach.

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



GRUPA	# ODPOWIADAJĄCY / # Z RANDOMIZACJA	WSPÓLCZYNNIK RYZYKA (95% CI)
DAZATYNIB	167/259	
IMATYNIB	130/260	
DAZATYNIB WOBEC IMATYNIBU		1.69 (1,34 – 2,12)

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%) i 24 miesięcy (80% i 74%) 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%) i 24 miesięcy (64% i 46%) były także współmierne z pierwszorzędnym punktem końcowym. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli MMR w ciągu 12 miesięcy, MMR utrzymało w ciągu 24 miesięcy 97% w grupie leczonych produktem SPRYCEL i 92,4% w grupie leczonych imatynibem.

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 (29,7% w stosunku do 19,2%). 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 (18,1% w stosunku do 8,8%).

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: 73% i 56%; pośredniego ryzyka: 61% i 50%; wysokiego ryzyka: 57% i 38%, odpowiednio).

Progresję 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 24-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił 93,7% (CI: 90,6% - 96,8%) i 92,1% (CI: 88,6% - 95,6%), odpowiednio w grupach leczonych dazatynibem i imatynibem. Przejście w ciągu 24 miesięcy do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego występowało u mniej niż połowie pacjentów leczonych dazatynibem (n = 6; 2,3%) w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem (n = 13; 5%). Szacowany 24-miesięczny odsetek przeżyć pacjentów leczonych

dazatynibem i imatynibem wynosił odpowiednio 95,3% (CI: 92,7% - 97,9%) i 95,2% (CI: 92,6% - 97,9%).

Bezpieczeństwo stosowania dazatynibu u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej z co najmniej 24-miesięcznym okresem obserwacji było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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 (Major Cytogenetic Response - MCyR):

1- U pacjentów, u których wstępne leczenie imatynibem w dawce 400 lub 600 mg było nieskuteczne przeprowadzono badanie otwarte, randomizowane, nieporównawcze wielośrodkowe. 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 (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 (complete cytogenetic response - CCyR), podczas gdy w ramieniu imatynibu tylko 8% pacjentów osiągnęło taką odpowiedź. Po dłuższym czasie leczenia i okresie obserwacji (mediana 24 miesiące) 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.

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 miesięcy. 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 miesiące, przy 51% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. 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 CMLU 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 wyniosła 82 miesiące. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 14 miesiące 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 6.

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 miesiące 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 6.

Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL

U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ ALL wykazujących oporność lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie imatynibem przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 48 pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (42 z opornością oraz 6 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 28 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 2% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 50% (oceniony u wszystkich 22 leczonych pacjentów z CCyR). Dodatkowo 46 pacjentów z Ph+ ALL otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (44 z opornością oraz 2 z brakiem tolerancji imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 18 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 7% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 52% (oceniony u wszystkich 25 leczonych pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. Warto zauważyć, że szybko osiągnano dużą odpowiedź hematologiczną (MaHR) (w większości przypadków w ciągu 35 dni od pierwszej dawki dazatynibu dla pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz w ciągu 55 dni dla pacjentów z Ph+ ALL).

Tabela 6: 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)	Ph+ ALL (n= 46)
Odpowiedź hematologiczna^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57–72)	33% (24–43)	35% (22–51)	41% (27–57)
CHR (95% CI)	91% (88–94)	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
Czas 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 (przewlekła faza 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/Ph+ ALL): 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 $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, lub płytki krwi $\geq 20000/\text{mm}^3$ i $\leq 100000/\text{mm}^3$.

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

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

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

Badania kliniczne III Fazy u pacjentów z CML w przewlekłej fazie, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL, 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 24-miesięcznej i 60-miesięcznej obserwacji od rozpoczęcia leczenia dazatynibem.

1- W badaniu przewlekłej fazy CML, u pacjentów opornych na imatynibu, głównym punktem końcowym był MCyR. Drugorzędowym punktem końcowym był MCyR podzielony przez dawkę dobową u pacjentów opornych na imatynibu. Do innych punktów drugorzędowych należały czas trwania MCyR, PFS, całkowity czas przeżycia. Całkowitą liczbę 670 pacjentów, z których 497 było opornych na imatynib, randomizowano do grup otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła 29 miesięcy (zakres < 1 – 66 miesięcy). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek ($n = 205$) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 miesięcy).

Skuteczność osiągnięto we wszystkich grupach leczonych dazatynibem podawanym jeden raz na dobę. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (różnica w MCyR 1,9%; z 95% przedziałem ufności $[-6,8\% - 10,6\%]$) wykazano porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) z podawaniem 2 razy na dobę. Dla głównego drugorzędowego punktu końcowego badania wykazano również porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) dla całkowitej dawki dobowej 100 mg i całkowitej dawki dobowej 140 mg (różnica w MCyR 0,2%; z 95% przedziałem ufności $[-8,9\% - 8,5\%]$). Wyniki skuteczności zebrano w Tabeli 7 i 8.

Tabela 7: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 2 latach)

	100 mg raz na dobę n = 167	50 mg dwa razy na dobę ^a n = 168	140 mg raz na dobę ^a n = 167	70 mg dwa razy na dobę ^a n = 168
Wszyscy pacjenci				
Pacjenci oporni na imatynib	n = 124	n = 124	n = 123	n = 126
Stopień odpowiedzi hematologicznej^b (%) (95% CI)				
CHR	92% (86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%) (95% CI)				
MCyR				
Wszyscy pacjenci	63% (56-71)	61% (54-69)	63% (55-70)	61% (54-69)
Pacjenci oporni na imatynib	59% (50-68)	56% (47-65)	58% (49-67)	57% (48-66)
CCyR				
Wszyscy pacjenci	50% (42-58)	50% (42-58)	50% (42-58)	54% (46-61)
Pacjenci oporni na imatynib	44% (35-53)	42% (33-52)	42% (33-52)	48% (39-57)
Większa odpowiedź molekularna^d (%) (95% CI)				
Wszyscy pacjenci	69% (58-79)	70% (59-80)	72% (60-82)	66% (54-76)
Pacjenci oporni na imatynib	72% (58-83)	69% (54-81)	63% (48-76)	64% (50-76)

- ^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).
- ^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): CHR (przewlekła faza CML): Krwinki białe (WBC) $\leq$ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi $< 450000/\text{mm}^3$, 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.
- ^{bc} Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa ($> 0\%$ –35%). Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) (0%–35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.
- ^d Kryteria większej odpowiedzi molekularnej: określona jako współczynnik BCR-ABL/gen kontrolny $< 0,1\%$ oznaczony metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej. Odpowiedź molekularną badano w podgrupie ocenianych pacjentów, u których wystąpił CCyR. CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

Tabela 8: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 5 latach)

	100 mg raz na dobę	50 mg dwa razy na dobę ^a	140 mg raz na dobę ^a	70 mg dwa razy na dobę ^a
Bez postępu choroby ^b				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	90% (86-95)	86% (81-92)	88% (82-93)	87% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	88% (82-94)	84% (77-91)	86% (80-93)	85% (78-91)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	80% (73-87)	76% (68-83)	75% (67-82)	76% (68-83)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (68-85)	73% (64-82)	68% (59-78)	72% (63-81)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	51% (41-60)	56% (47-65)	42% (32-52)	52% (44-61)
Pacjenci oporni na imatynib	49% (39-59)	55% (44-65)	33% (21-44)	51% (41-61)
Całkowite przeżycie				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	96% (93-99)	96% (93-99)	96% (93-99)	94% (90-98)
Pacjenci oporni na imatynib	94% (90-98)	95% (91-99)	97% (93-100)	92% (87-97)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	91% (86-96)	90% (86-95)	94% (90-97)	88% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	89% (84-95)	89% (83-94)	94% (89-98)	84% (78-91)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	78% (72-85)	75% (68-82)	79% (72-86)	73% (66-80)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (69-85)	73% (64-81)	76% (66-85)	70% (62-78)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

^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%]), a pacjentów leczonych dazatynibem w dawce 70 mg dwa razy na dobę 88% (95% CI: [81%-95%]).

U pacjentów opornych na imatynib, którzy otrzymali dawkę 100 mg raz na dobę, większą odpowiedź molekularną (ang. major molecular response - MMR) uzyskano u 35% w ciągu 2 lat i 42% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR.

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%. W populacji z nietolerancją otrzymującej dawkę 100 mg raz na dobę, MMR uzyskano u 43% w ciągu 2 lat i 53% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR. Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera wszyscy pacjenci nietolerujący imatynibu (100%) utrzymali MCyR przez 1 rok a 92% (95% CI: [80%-100%]) utrzymało MCyR przez 18 miesięcy. Oczekiwany procent PFS w tej grupie wynosił 97% (95% CI: [92%-100%]) w 1. roku i 87% (95% CI: [76%-99%])

w 2. roku oraz 56% (95% CI: [37%-76%]) w 5. roku. Oczekiwany procent całkowitego przeżycia wynosił 100% w 1. roku i 95% (95% CI: [88%-100%]) w 2 roku oraz 82% (95% CI: [70%-94%]) w 5 roku.

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

Dla głównego punktu końcowego określającego skuteczność podawanie raz na dobę miało porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) do podawania dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; z 95% przedziałem ufności [-7,1% - 8,7%]). Procenty odpowiedzi zebrano w Tabeli 9.

Tabela 9: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniach III fazy dotyczących optymalizacji dawkowania: Zaawansowana Faza CML i Ph+ ALL

140 mg raz na dobę					70 mg dwa razy na dobę ^a			
	Faza akceleracji (n= 158)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 75)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)	Faza akceleracji (n= 159)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 74)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 28)	Ph+ALL (n= 44)
MaHR^b	66%	28%	42%	38%	68%	28%	32%	32%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)	(60-75)	(19-40)	(16-52)	(19-48)
CHR^b	47%	17%	21%	33%	52%	18%	14%	25%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)	(44-60)	(10-28)	(4-33)	(13-40)
NEL^b	19%	11%	21%	5%	16%	11%	18%	7%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)	(11-23)	(5-20)	(6-37)	(1-19)
MCyR^c	39%	28%	52%	70%	43%	30%	46%	52%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)	(35-51)	(20-42)	(28-66)	(37-68)
CCyR	32%	17%	39%	50%	33%	23%	43%	39%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)	(26-41)	(14-34)	(25-63)	(24-55)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

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

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm³ i < 1000/mm³, lub płytki krwi ≥ 20000/mm³ i ≤ 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 nie osiągnięto mediany MaHR dla żadnej z obu grup. Mediana PFS wynosiła 25 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę. Mediana całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę nie została osiągnięta, a dla grupy otrzymującej 70 mg dwa razy na dobę wynosiła 31 miesięcy.

U pacjentów z mieloblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 8 miesięcy i 9 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 4 miesiące dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia 8 miesięcy dla obu grup. U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 8 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 5 miesięcy dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła odpowiednio 11 miesięcy i 9 miesięcy.

U pacjentów z Ph+ ALL mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 12 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła, odpowiednio 4 miesiące i 3 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia, odpowiednio 7 miesięcy i 9 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u dzieci.

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań 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 [^{14}C], dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 29% z całości radioaktywnej krążącej w osoczu. Stężenia metabolitów w osoczu oraz ich aktywność oznaczana *in vitro* wskazują, że metabolity nie mogą odgrywać istotnej roli w obserwowanych właściwościach farmakologicznych dazatynibu. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm dazatynibu jest CYP3A4.

Eliminacja

Dazatynib wydany jest w przeważającej części z kałem, głównie w postaci metabolitów. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki dazatynibu znakowanego węglem [^{14}C] 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 pozostałą część stanowiły metabolity.

Zaburzenie czynności wątroby i nerek

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę dazatynibu po podaniu jednorazowym oceniono u 8 osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, którym podano dawkę 50 mg oraz u 5 osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, którym podawano dawkę 20 mg i porównywano z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami, którym podano dawkę 70 mg dazatynibu. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu do osób z normalną czynnością wątroby średnie wartości C_{max} i AUC dazatynibu, dostosowane do dawki 70 mg, były zmniejszone odpowiednio o 47% i 8%. U osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w

porównaniu do osób z normalną 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 w obrębie szpiku kostnego; podobne zmiany, lecz z mniejszą częstością, obserwowano u małp. Toksyczność dotycząca układu limfatycznego obejmowała u szczurów zmniejszenie liczby limfocytów w węzłach chłonnych, śledzionie oraz grasicy i zmniejszeniu się masy organów limfatycznych. Zmiany dotyczące układu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego były odwracalne i ustępowały po zakończeniu leczenia.

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

Działanie dazatynibu na kanał potasowy hERG oraz na włókna Purkinje'go stwierdzone w badaniach *in vitro* wskazuje na możliwość wydłużania czasu repolaryzacji 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'a). 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).

Dazatynib nie miał działania rakotwórczego u szczurów narażonych na dawki do 3 mg/kg mc. na dobę, która to dawka powodowała wystąpienie stężenia dazatynibu w osoczu podobnego do obserwowanego klinicznie.

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

Blistry Alu/Alu (blistry z kalendarzem lub 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 po 14 tabletek powlekanych w każdym.

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

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 60 tabletkami powlekаными.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Tabletki powlekane złożone są z rdzenia pokrytego otoczką, która zapobiega narażeniu personelu medycznego na substancję czynną. Jednakże, w przypadku nieumyślnego zgniecenia lub przełamania tabletki, 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. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/006
EU/1/06/363/009
EU/1/06/363/003

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/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 108 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SPRYCEL wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- noworozpoznaną 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 przewlekłej fazie CML wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (zaawansowana faza) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ALL) wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie (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 skutków zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. Complete Cytogenetic Response - CCyR).

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 Ph+ ALL zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła CML) lub do 180 mg raz na dobę (zaawansowana faza CML lub Ph+ ALL) 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	1. Przerwać leczenie do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l oraz liczby 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) < 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 nowozdiagnozowanych pacjentów) lub zaprzestać leczenia u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie zawierające imatynib.
Faza akceleracji lub faza przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL (dawka początkowa 140 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek krwi < 10 x 10 ⁹ /l	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 jego ustąpienia lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli zdarzenia pojawia się kolejny raz zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkich niehematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ich ustąpienia. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U pacjentów w przewlekłej fazie 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 z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+

ALL, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne.

Wysięk w jamie opłucnej: jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej przerwać leczenie dazatynibem do czasu gdy ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu równocześnie (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po wyleczeniu pierwszego epizodu rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu 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 zdarzenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego SPRYCEL u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniem 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 nowozdiagnozowanych 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 $> 1,5$ razy 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 lub dzielić tabletek aby zminimalizować ryzyko narażenia na lek skóry, 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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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 grupy

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych, po jednorazowym podaniu, pacjenci z zaburzeniem 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 zaburzeniem 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 częściej u pacjentów z zaawansowanym stadium CML lub z Ph⁺ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U pacjentów z opornością lub nietolerancją na imatynib, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy przeprowadzać co 2 tygodnie przez pierwsze 6 tygodni, co 3 miesiące przez 2 lata, a następnie co 6 miesięcy. Zahamowanie czynności szpiku kostnego było najczęściej odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Krwawienie

W badaniu III Fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 1 pacjenta (<1%) otrzymującego dazatynib w porównaniu do 2 pacjentów (1%) otrzymujących imatynib. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a w 6 związane było z małopłytkowością stopnia 4. Według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne ciężkie krwawienia wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawienia 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.

Pacjenci przyjmujący produkty lecznicze hamujące czynność płytek krwi lub przeciwzakrzepowe byli wykluczeni z początkowych badań klinicznych produktu SPRYCEL. W kolejnych badaniach dopuszczono jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, kwasu acetylosalicylowego i

niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz produktu SPRYCEL, jeśli liczba płytek była $> 50\ 000\text{--}75\ 000/\text{mm}^3$. 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 2 pacjentów (1%) w każdej z badanych grup (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 11% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 2% pacjentów. W badaniach tych u $< 1\%$ pacjentów wystąpiło wodobrzusze w stopniu 3. lub 4. oraz u $< 1\%$ pacjentów uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4., a u 1% pacjentów obserwowano niekardiogeny obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4.

U pacjentów z objawami przypominającymi wysięk w jamie opłucnej, takie 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. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo, lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów (patrz punkty 4.2 i 4.8). Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować. Retencja płynów występowała rzadziej u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia raz na dobę w porównaniu do schematu dwa razy na dobę stosowanego w dwóch badaniach klinicznych fazy III dotyczących optymalizacji dawkowania (patrz punkt 4.8).

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu (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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, obejmującym 258 pacjentów leczonych dazatynibem i 258 pacjentów leczonych imatynibem, 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 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, 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, osoby przyjmujące produkty lecznicze przeciwaritmiczne 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, 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 i zakończony zgonem zawał serca. Zdarzenia 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 przeszłona 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 zdarzeń łagodnych do umiarkowanych ($\leq$ stopień 2.), a w przypadku ciężkich zdarzeń ($\geq$ 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.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera 135 mg jednowodnej laktozy w 100 mg dawce dobowej i 189 mg laktozy jednowodnej w 140 mg dawce dobowej. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy (typu Lapp) lub z zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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 H_2 lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może, prawdopodobnie, zmniejszać ekspozycję na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę leku zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki 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 H_2 lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zobojętniające sok żołądkowy (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Z danych nieklinicznych wynika, że rozpuszczalność dazatynibu zależy od pH. Równoczesne podanie wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu z produktem 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 symwastatynę, która jest znanym substratem CYP3A4, przez zwiększenie AUC o 20% oraz C_{max} o 37%. Nie można wykluczyć, że działanie to jest silniejsze po wielokrotnym podaniu dazatynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując substraty CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (jak np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydil lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) u pacjentów otrzymujących 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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania dazatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu SPRYCEL nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. 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, dlatego zarówno wykazujący aktywność seksualną mężczyźni, jak i kobiety, podczas leczenia powinni stosować skuteczną antykoncepcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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 2440 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, w tym 258 pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej i 2182 pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL.

W noworozpoznanym badaniu pacjentów poddano co najmniej 12-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę) oraz w badaniach z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL, 1520 pacjentów poddano co najmniej 24-miesięcznej obserwacji a 662 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, co najmniej 60-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę, lub 70 mg dwa razy na dobę).

W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy (zakres od 0,03 - 24 miesięcy) dla produktu SPRYCEL i 14 miesięcy (zakres od 0,3 - 26 miesięcy) dla imatynibu; mediana średniej dawki dobowej wynosiła, odpowiednio 99 mg i 400 mg. Mediana czasu leczenia u 2182 pacjentów z CML lub Ph+ ALL z opornością lub nietolerancją na imatynib wynosiła 15 miesięcy (zakres 0 - 65,6 miesiąca). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek (n = 205) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 miesięcy).

Wśród całkowitej liczby 2440 leczonych pacjentów 23% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% pacjentów miało ≥ 75 lat.

U większości pacjentów leczonych produktem SPRYCEL występowały w pewnym okresie leczenia objawy niepożądane. Nasilenie przeważającej części objawów był od łagodnego do umiarkowanego. W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, z powodu działań niepożądanych, przerwano leczenie u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 4% pacjentów leczonych imatynibem. Wśród pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem procent przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych po 2 latach wynosił 15% w fazie przewlekłej CML w odniesieniu do wszystkich dawek, 16% w fazie akceleracji CML, 15% w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego CML, 8% w limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML i 8% w Ph+ ALL. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w fazie przewlekłej CML z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, wskaźnik zaprzestania stosowania leku z powodu działań niepożądanych wynosił 18% u pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę.

Większość pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, mogło być leczonych produktem SPRYCEL. U 10 z 215 pacjentów, w badaniach klinicznych z 24-miesięcznym okresem obserwacji u pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi 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%). U pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem leczonych produktem SPRYCEL najczęściej zgłaszanymi objawami 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 podsumowanie 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 zaburzeń 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 zakończona zgonem)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Niezbyt często</i>	zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Często</i>	gorączka z granulocytopenią, pancytopenia
<i>Rzadko</i>	aplazja układu czerwono krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często</i>	anoreksja, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia
<i>Niezbyt często</i>	hipoalbuminemia
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 ^{*a} , omdlenie, drżenia, niepamięć
<i>Rzadko</i>	udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne (TIA), drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchость oczu
<i>Niezbyt często</i>	zapalenia spojówek
<i>Rzadko</i>	upośledzenie widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Często</i>	szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	zawroty głowy
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^{a,b} , wysięk osierdziowy*, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca
<i>Niezbyt często</i>	zawał serca (czasem zakończony zgonem)*, wydłużenie odstępu QT*, zapalenie osierdzia, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca
<i>Rzadko</i>	przerost prawej komory, zapalenia mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy
<i>Nieznana</i>	migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	krwotok ^c
<i>Często</i>	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył
<i>Rzadko</i>	sinica marmurkowata
<i>Nieznana</i>	zakrzepica /zatorowość (w tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo często</i>	wysięk w jamie opłucnej*, duszność
<i>Często</i>	kaszel, obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc
<i>Niezbyt często</i>	skurcz oskrzeli, astma
<i>Rzadko</i>	ostry zespół zaburzeń oddychania
<i>Nieznana</i>	śródmiąższowa choroba płuc, tętnicze nadciśnienie płucne (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne)
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, owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przelyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, dysfagia
<i>Rzadko</i>	gastroenteropatia związana z utratą białka
<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 ^d
<i>Często</i>	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
<i>Niezbyt często</i>	ostre agranulocytowe zapalenie skóry z gorączką, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej
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, zapalenie mięśni
<i>Rzadko</i>	zapalenie ścięgien
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, proteinuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	ginekomastia, nieregularne miesiączkowanie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	retencja płynów*, zmęczenie, obrzęk powierzchowny* ^c , gorączka
<i>Często</i>	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony*, dreszcze
<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, nietolerancja temperatury otoczenia
Badania diagnostyczne	
<i>Często</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
<i>Niezbyt często</i>	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	stłuczenia

^a W tym krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadtwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podtwardówkowy i krwotok podtwardówkowy.

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

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

^d W tym wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszcząca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry i pokrzywka pęcherzykowa.

^e W tym obrzęk uszu, obrzęk obu stóp, obrzęk obu nóg, obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk narządów płciowych, obrzęk opadowy, obrzęk w miejscu nacięcia, obrzęk warg, miejscowe obrzęki, obrzęk plamki, obrzęk okolicy narządów płciowych, obrzęk ust, obrzęk obwodowy, obrzęk oczodołu, obrzęk przącia, obrzęk okołoczodołowy, obrzęk ciastowaty, obrzęk moszny, obrzęk skóry, opuchnięcie twarzy i obrzęk języka.

* 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 częściej u pacjentów z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+ ALL niż u pacjentów z przewlekłą fazą CML (patrz punkt 4.4).

Krwawienia

U pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL zgłoszono przypadki krwawienia związane ze stosowanym leczeniem począwszy od wybroczyn i krwawienia z nosa po krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4). W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 1 pacjent (< 1%) otrzymujący produkt SPRYCEL miał krwotok 3. stopnia. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a 6 z nich związane było z małopłytkowością stopnia 4. w skali toksyczności CTC. Krwawienie z przewodu pokarmowego w stopniu 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawień u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością w stopniu 3. lub 4. 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 (patrz punkt 4.4).

Retencja płynów

Różnorodne objawy niepożądane, takie jak: wysięk w jamie opłucnej, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk w osierdziu z obrzękiem lub bez obrzęku powierzchownego, mogą być opisane ogólnie jako „retencja płynów”. W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej wysięk w

jamie opłucnej stopnia 1. lub 2. stwierdzono u 26 pacjentów (10%) otrzymujących produkt SPRYCEL. Mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 28 tygodni (zakres od 4 - 88 tygodni). Mediana czasu obecności wysięku w jamie opłucnej wynosiła 50 dni (zakres od 5 - 585 dni). Działanie to było zwykle odwracalne i możliwe do opanowania przez zaprzestanie leczenia produktem SPRYCEL i zastosowanie leków moczopędnych lub innych odpowiednich środków pomocniczych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem w jamie opłucnej, u 73% czasowo zaprzestano podawania z medianą wynoszącą 15 dni (zakres od 6 - 56 dni). U trzydziestu jeden procent zastosowano zmniejszenie dawki. Dodatkowo, 46% otrzymywało jednocześnie leki moczopędne (z medianą wynoszącą 64 dni), a 27% otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy (z medianą wynoszącą 29 dni). U jednego pacjenta wykonano nakłucie jamy opłucnej. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia 23 pacjentów (88% pacjentów, u których wystąpił wysięk w jamie opłucnej) mogło kontynuować leczenie produktem SPRYCEL, a skuteczność leczenia nie była zmieniona (92% osiągnęło pełną odpowiedź cytogenetyczną). Innymi działaniami niepożądanymi związanymi z retencją płynów, opisywanymi u pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL, były: zlokalizowany obrzęk powierzchowny (9%) i obrzęk uogólniony (2%). U < 2% pacjentów opisywano również zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, nadciśnienie płucne i obrzęk płuc.

U 11% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stosowanie produktu SPRYCEL jest związane z wystąpieniem retencji płynów w stopniu 3. lub 4. Wysięk w jamie opłucnej i wysięk w osierdziu w stopniu 3. lub 4. stwierdzono odpowiednio u 7% i 2% pacjentów. Spośród pacjentów, u których zgłaszano wysięk w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4., u 87% zgłaszano poprawę do stopnia 0-2. U < 1% pacjentów wystąpiło wodobrzusze oraz uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4. U jednego procenta pacjentów wystąpił obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu. 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 leki 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony produktem SPRYCEL miał QTcF > 500 msec (patrz punkt 4.4).

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).

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w przewlekłej fazie CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem (mediana czasu leczenia 23 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 (Tabela 3a). Również mielosupresję obserwowano rzadziej po podaniu 100 mg raz na dobę (patrz poniżej Badania diagnostyczne).

Tabela 3a: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (co najmniej 24-miesięczny okres obserwacji)

	100 mg raz na dobę n = 165		140 mg raz na dobę ^a n = 163		50 mg dwa razy na dobę ^a n = 167		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 167	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów							
Biegunka	27	2	30	4	31	2	27	4
Retencja płynów	34	4	40	7	37	5	40	10
Obrzęk powierzchowny	18	0	17	1	19	0	19	1
Wysięk opłucnowy	18	2	26	5	24	4	24	5
Obrzęk uogólniony	3	0	5	0	0	0	2	0
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	0	0	4	1	1	1	5	3
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2	5	2	2	1
Obrzęk płuc	0	0	0	0	1	1	3	1
Nadciśnienie płucne	0	0	1	0	1	0	1	1
Krwotok	11	1	14	1	10	4	16	2
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2	1	2	0	5	3	4	2

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

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

Dostępne są długoterminowe, łączne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, dla dawki 100 mg raz na dobę. Ze względu na możliwość przejścia na dawkowanie 100 mg raz na dobę w pozostałych trzech ramionach badania, wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tych grupach terapeutycznych są podobne do uzyskanych dla dawki 100 mg raz na dobę. Wśród pacjentów leczonych dawką początkową wynoszącą 100 mg raz na dobę, łączne wskaźniki dla wielu działań niepożądanych związanych z podaniem leku (wszystkich stopni) były identyczne po 2 i 5 latach włączając zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, krwawienie z przewodu pokarmowego (dane dotyczące działań niepożądanych, patrz Tabela 3a) lub bardzo zbliżone w przypadku biegunki (27% vs. 28%) i obrzęku uogólnionego (3% vs. 4%). Działania niepożądane związane z podaniem leku (wszystkich stopni), które nadal występowały u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach obejmowały: całkowitą retencję płynów (34% vs. 42%), wysięk opłucnowy (18% vs. 24%) oraz obrzęk powierzchowny (18% vs. 21%). Wskaźnik dla wysięku opłucnowego stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach wynosił odpowiednio 2% vs. 4%.

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w zaawansowanej fazie CML i Ph+ALL (mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy dla fazy akceleracji w CML, 3 miesiące dla mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML, 4 miesiące dla limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML i 3 miesiące dla Ph+ ALL)), retencję płynów (wysięk opłucnowy i wysięk osierdziowy) stwierdzano rzadziej u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w dawce 140 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych dawką 70 mg podawaną dwa razy na dobę (Tabela 3b).

Tabela 3b: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Zaawansowana faza CML i Ph+ ALL

	140 mg raz na dobę n = 304		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 305	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów			
Biegunka	28	3	29	4
Retencja płynów	33	7	43	11
Obrzęk powierzchowny	15	< 1	19	1
Wysięk opłucnowy	20	6	34	7
Obrzęk uogólniony	2	0	3	1
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	1	0	2	1
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2
Obrzęk płuc	1	1	3	1
Wodobrzusze	0	0	1	0
Nadciśnienie płucne	0	0	1	< 1
Krwotok	23	8	27	7
Krwawienie z przewodu pokarmowego	8	6	12	6

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

Odchylenie od normy wyników badań laboratoryjnych

Hematologia

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, stwierdzono następujące odchylenia od normy wyników laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%).

U pacjentów z noworozpoznaną 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 daki. U 1,6% pacjentów zaprzestano leczenia na stałe.

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 3. i 4. stopnia przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Zaburzenia hematologiczne stopni 3. i 4. wg CTC w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem

	Faza przewlekła (n= 1150)	Faza akceleracji (n= 502)	Mieloblastycz na postać przełomu blastycznego (n= 280)	Limfoblastycz na postać przełomu blastycznego i Ph+ALL (n= 250)
	Procent (%) pacjentów			
Wskaźniki hematologiczne				
Neutropenia	48	69	80	79
Małopłytkowość	42	72	82	78
Niedokrwistość	19	55	75	46

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 anemii (13% vs. 13%).

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego w stopniu 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 (2-letni okres obserwacji)

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej 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. Nie zaprzestano leczenia produktem SPRYCEL z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

Podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $< 1\%$ pacjentów z CML (opornych na lub nietolerujących imatynibu) w fazie przewlekłej, natomiast u 1 do 7% pacjentów z zaawansowanymi postaciami CML oraz z Ph+ ALL. Poziomy te wyrównywały się zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w przewlekłej fazie CML podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $\leq 1\%$ pacjentów z podobnie małą częstością w czterech leczonych grupach. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL, podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u od 1% do 4% 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 3. lub 4. stopnia uzyskiwano zazwyczaj prawidłowe stężenie wapnia po doustnej suplementacji wapniem. Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3 i 4 obserwowano u pacjentów we wszystkich fazach CML, ale u pacjentów z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ALL ze zwiększoną częstością. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 3. i 4. obserwowano u $< 1\%$ pacjentów w fazie przewlekłej CML, a u pacjentów z zaawansowaną fazą CML ze wzrastającą częstością od 1 do 4%.

Inne szczególne grupy

Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu SPRYCEL w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Przedawkowanie po podaniu 280 mg na dobę przez jeden tydzień opisano u dwóch pacjentów. U obu stwierdzono istotne zmniejszenie ilości płytek. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), pacjenci, którzy przyjęli 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 PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

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 przewlekłej fazy CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami CML przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Przeprowadzono cztery otwarte badania kliniczne II fazy, z jednym ramieniem, bez grupy kontrolnej, w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję imatynibu. Przeprowadzono także jedno nieporównawcze badanie z randomizacją pacjentów w przewlekłej fazie, 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 noworozpoznaną 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 2440 pacjentów, 23% spośród nich miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat.

Przewlekła faza CML - Pacjenci nowozdiagnozowani

Przeprowadzono międzynarodowe, otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną 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 24-miesięcznym okresie obserwacji, 77% pacjentów randomizowanych do grupy produktu SPRYCEL i 75% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzeszanie leczenia w ciągu 24 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 7% 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: Skuteczność u pacjentów z noworozpoznana 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%	—
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)	—
Współczynnik ryzyka			
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)		—

^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.

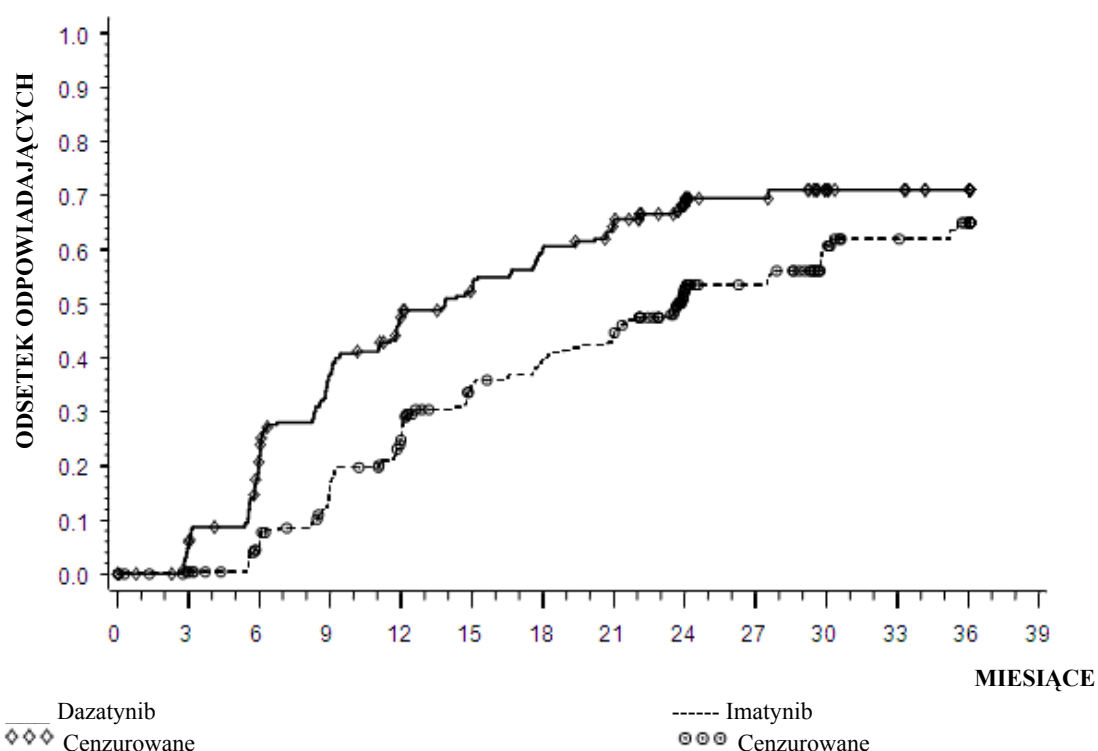
^c Większa odpowiedź molekularna (w jakimkolwiek czasie) była definiowana wg współczynnika BCR-ABL $\leq 0,1\%$ w oznaczeniu metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej ze standaryzacją zgodnie ze skalą międzynarodową. Są to łączne wskaźniki reprezentujące minimalny okres obserwacji w ciągu określonego czasu.

*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 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 5,7 miesiąca w grupie imatynibu. U pacjentów z MMR mediana czasu do uzyskania MMR po 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 8,8 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 12,1 miesiąca w grupie imatynibu. Wyniki te są zgodne z wartościami uzyskanymi po 12 miesiącach.

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



GRUPA	# ODPOWIADAJĄCY / # Z RANDOMIZACJA	WSPÓLCZYNNIK RYZYKA (95% CI)
DAZATYNIB	167/259	
IMATYNIB	130/260	
DAZATYNIB WOBEC IMATYNIBU		1.69 (1,34 – 2,12)

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%) i 24 miesięcy (80% i 74%) 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%) i 24 miesięcy (64% i 46%) były także współmierne z pierwszorzędnym punktem końcowym. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli MMR w ciągu 12 miesięcy, MMR utrzymało w ciągu 24 miesięcy 97% w grupie leczonych produktem SPRYCEL i 92,4% w grupie leczonych imatynibem.

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 (29,7% w stosunku do 19,2%). 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 (18,1% w stosunku do 8,8%).

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: 73% i 56%; pośredniego ryzyka: 61% i 50%; wysokiego ryzyka: 57% i 38%, odpowiednio).

Progresję 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 24-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił 93,7% (CI: 90,6% - 96,8%) i 92,1% (CI: 88,6% - 95,6%), odpowiednio w grupach leczonych dazatynibem i imatynibem. Przejście w ciągu 24 miesięcy do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego występowało u mniej niż połowie pacjentów leczonych dazatynibem (n = 6; 2,3%) w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem (n = 13; 5%). Szacowany 24-miesięczny odsetek przeżyć pacjentów leczonych

dazatynibem i imatynibem wynosił odpowiednio 95,3% (CI: 92,7% - 97,9%) i 95,2% (CI: 92,6% - 97,9%).

Bezpieczeństwo stosowania dazatynibu u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej z co najmniej 24-miesięcznym okresem obserwacji było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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 (Major Cytogenetic Response - MCyR):

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 (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 (complete cytogenetic response - CCyR), podczas gdy w ramieniu imatynibu tylko 8% pacjentów osiągnęło taką odpowiedź. Po dłuższym czasie leczenia i okresie obserwacji (mediana 24 miesiące) 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.

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 miesięcy. 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 miesiące, przy 51% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. 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 CMLU 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 wyniosła 82 miesiące. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 14 miesiące 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 6.

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 miesiące 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 6.

Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL

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

Tabela 6: 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)	Ph+ ALL (n= 46)
Odpowiedź hematologiczna^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57–72)	33% (24–43)	35% (22–51)	41% (27–57)
CHR (95% CI)	91% (88–94)	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
Czas 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 (przewlekła faza 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/Ph+ ALL): 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 $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, lub płytki krwi $\geq 20000/\text{mm}^3$ i $\leq 100000/\text{mm}^3$.

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

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

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

Badania kliniczne III Fazy u pacjentów z CML w przewlekłej fazie, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL, 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 24-miesięcznej i 60-miesięcznej obserwacji od rozpoczęcia leczenia dazatynibem.

1- W badaniu przewlekłej fazy CML, u pacjentów opornych na imatynibu, głównym punktem końcowym był MCyR. Drugorzędowym punktem końcowym był MCyR podzielony przez dawkę dobową u pacjentów opornych na imatynibu. Do innych punktów drugorzędowych należały czas trwania MCyR, PFS, całkowity czas przeżycia. Całkowitą liczbę 670 pacjentów, z których 497 było opornych na imatynib, randomizowano do grup otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła 29 miesięcy (zakres < 1 – 66 miesięcy). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek ($n = 205$) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 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. Dla głównego drugorzędnego punktu końcowego badania wykazano również porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) dla całkowitej dawki dobowej 100 mg i całkowitej dawki dobowej 140 mg (różnica w MCyR 0,2%; z 95% przedziałem ufności $[-8,9\% - 8,5\%]$). Wyniki skuteczności zebrano w Tabeli 7 i 8.

Tabela 7: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 2 latach)

	100 mg raz na dobę n = 167	50 mg dwa razy na dobę ^a n = 168	140 mg raz na dobę ^a n = 167	70 mg dwa razy na dobę ^a n = 168
Wszyscy pacjenci				
Pacjenci oporni na imatynib	n = 124	n = 124	n = 123	n = 126
Stopień odpowiedzi hematologicznej^b (%) (95% CI)				
CHR	92% (86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%) (95% CI)				
MCyR				
Wszyscy pacjenci	63% (56-71)	61% (54-69)	63% (55-70)	61% (54-69)
Pacjenci oporni na imatynib	59% (50-68)	56% (47-65)	58% (49-67)	57% (48-66)
CCyR				
Wszyscy pacjenci	50% (42-58)	50% (42-58)	50% (42-58)	54% (46-61)
Pacjenci oporni na imatynib	44% (35-53)	42% (33-52)	42% (33-52)	48% (39-57)
Większa odpowiedź molekularna^d (%) (95% CI)				
Wszyscy pacjenci	69% (58-79)	70% (59-80)	72% (60-82)	66% (54-76)
Pacjenci oporni na imatynib	72% (58-83)	69% (54-81)	63% (48-76)	64% (50-76)

- ^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).
- ^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): CHR (przewlekła faza CML): Krwinki białe (WBC) $\leq$ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi $< 450000/\text{mm}^3$, 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.
- ^{bc} Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa ($> 0\%$ –35%). Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) (0%–35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.
- ^d Kryteria większej odpowiedzi molekularnej: określona jako współczynnik BCR-ABL/gen kontrolny $< 0,1\%$ oznaczony metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej. Odpowiedź molekularną badano w podgrupie ocenianych pacjentów, u których wystąpił CCyR. CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

Tabela 8: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 5 latach)

	100 mg raz na dobę	50 mg dwa razy na dobę ^a	140 mg raz na dobę ^a	70 mg dwa razy na dobę ^a
Bez postępu choroby ^b				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	90% (86-95)	86% (81-92)	88% (82-93)	87% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	88% (82-94)	84% (77-91)	86% (80-93)	85% (78-91)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	80% (73-87)	76% (68-83)	75% (67-82)	76% (68-83)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (68-85)	73% (64-82)	68% (59-78)	72% (63-81)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	51% (41-60)	56% (47-65)	42% (32-52)	52% (44-61)
Pacjenci oporni na imatynib	49% (39-59)	55% (44-65)	33% (21-44)	51% (41-61)
Całkowite przeżycie				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	96% (93-99)	96% (93-99)	96% (93-99)	94% (90-98)
Pacjenci oporni na imatynib	94% (90-98)	95% (91-99)	97% (93-100)	92% (87-97)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	91% (86-96)	90% (86-95)	94% (90-97)	88% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	89% (84-95)	89% (83-94)	94% (89-98)	84% (78-91)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	78% (72-85)	75% (68-82)	79% (72-86)	73% (66-80)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (69-85)	73% (64-81)	76% (66-85)	70% (62-78)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

^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%]), a pacjentów leczonych dazatynibem w dawce 70 mg dwa razy na dobę 88% (95% CI: [81%-95%]).

U pacjentów opornych na imatynib, którzy otrzymali dawkę 100 mg raz na dobę, większą odpowiedź molekularną (ang. major molecular response - MMR) uzyskano u 35% w ciągu 2 lat i 42% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR.

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%. W populacji z nietolerancją otrzymującej dawkę 100 mg raz na dobę, MMR uzyskano u 43% w ciągu 2 lat i 53% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR. Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera wszyscy pacjenci nietolerujący imatynibu (100%) utrzymali MCyR przez 1 rok a 92% (95% CI: [80%-100%]) utrzymało MCyR przez 18 miesięcy. Oczekiwany procent PFS w tej grupie wynosił 97% (95% CI: [92%-100%]) w 1. roku i 87% (95% CI: [76%-99%])

w 2. roku oraz 56% (95% CI: [37%-76%]) w 5. roku. Oczekiwany procent całkowitego przeżycia wynosił 100% w 1. roku i 95% (95% CI: [88%-100%]) w 2 roku oraz 82% (95% CI: [70%-94%]) w 5 roku.

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

Dla głównego punktu końcowego określającego skuteczność podawanie raz na dobę miało porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) do podawania dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; z 95% przedziałem ufności [-7,1% - 8,7%]). Procenty odpowiedzi zebrano w Tabeli 9.

Tabela 9: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniach III fazy dotyczących optymalizacji dawkowania: Zaawansowana Faza CML i Ph+ ALL

140 mg raz na dobę					70 mg dwa razy na dobę ^a			
	Faza akceleracji (n= 158)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 75)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)	Faza akceleracji (n= 159)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 74)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 28)	Ph+ALL (n= 44)
MaHR^b	66%	28%	42%	38%	68%	28%	32%	32%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)	(60-75)	(19-40)	(16-52)	(19-48)
CHR^b	47%	17%	21%	33%	52%	18%	14%	25%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)	(44-60)	(10-28)	(4-33)	(13-40)
NEL^b	19%	11%	21%	5%	16%	11%	18%	7%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)	(11-23)	(5-20)	(6-37)	(1-19)
MCyR^c	39%	28%	52%	70%	43%	30%	46%	52%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)	(35-51)	(20-42)	(28-66)	(37-68)
CCyR	32%	17%	39%	50%	33%	23%	43%	39%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)	(26-41)	(14-34)	(25-63)	(24-55)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

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

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm³ i < 1000/mm³, lub płytki krwi ≥ 20000/mm³ i ≤ 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 nie osiągnięto mediany MaHR dla żadnej z obu grup. Mediana PFS wynosiła 25 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę. Mediana całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę nie została osiągnięta, a dla grupy otrzymującej 70 mg dwa razy na dobę wynosiła 31 miesięcy.

U pacjentów z mieloblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 8 miesięcy i 9 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 4 miesiące dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia 8 miesięcy dla obu grup. U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 8 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 5 miesięcy dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła odpowiednio 11 miesięcy i 9 miesięcy.

U pacjentów z Ph+ ALL mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 12 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła, odpowiednio 4 miesiące i 3 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia, odpowiednio 7 miesięcy i 9 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u dzieci.

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań 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_0) 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 [^{14}C], dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 29% z całości radioaktywnej krążącej w osoczu. Stężenia metabolitów w osoczu oraz ich aktywność oznaczana *in vitro* wskazują, że metabolity nie mogą odgrywać istotnej roli w obserwowanych właściwościach farmakologicznych dazatynibu. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm dazatynibu jest CYP3A4.

Eliminacja

Dazatynib wydalany jest w przeważającej części z kałem, głównie w postaci metabolitów. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki dazatynibu znakowanego węglem [^{14}C] 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 pozostałą część stanowiły metabolity.

Zaburzenie czynności wątroby i nerek

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę dazatynibu po podaniu jednorazowym oceniono u 8 osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, którym podano dawkę 50 mg oraz u 5 osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, którym podawano dawkę 20 mg i porównywano z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami, którym podano dawkę 70 mg dazatynibu. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu do osób z normalną czynnością wątroby średnie wartości C_{max} i AUC dazatynibu, dostosowane do dawki 70 mg, były zmniejszone odpowiednio o 47% i 8%. U osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w

porównaniu do osób z normalną 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 w obrębie szpiku kostnego; podobne zmiany, lecz z mniejszą częstością, obserwowano u małp. Toksyczność dotycząca układu limfatycznego obejmowała u szczurów zmniejszenie liczby limfocytów w węzłach chłonnych, śledzionie oraz grasicy i zmniejszeniu się masy organów limfatycznych. Zmiany dotyczące układu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego były odwracalne i ustępowały po zakończeniu leczenia.

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

Działanie dazatynibu na kanał potasowy hERG oraz na włókna Purkinje'go stwierdzone w badaniach *in vitro* wskazuje na możliwość wydłużania czasu repolaryzacji 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'a). 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).

Dazatynib nie miał działania rakotwórczego u szczurów narażonych na dawki do 3 mg/kg mc. na dobę, która to dawka powodowała wystąpienie stężenia dazatynibu w osoczu podobnego do obserwowanego klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
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

Blistry Alu/Alu (podzielne 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 blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 30 tabletkami powlekаными.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Tabletki powlekane złożone są z rdzenia pokrytego otoczką, która zapobiega narażeniu personelu medycznego na substancje czynną. Jednakże, w przypadku nieumyślnego zgniecenia lub przełamania tabletki, 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. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/013
EU/1/06/363/012

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/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 135,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SPRYCEL wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- noworozpoznaną 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 przewlekłej fazie CML wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (zaawansowana faza) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ALL) wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie (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 skutków zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. Complete Cytogenetic Response - CCyR).

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 Ph+ ALL zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła CML) lub do 180 mg raz na dobę (zaawansowana faza CML lub Ph+ ALL) 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	1. Przerwać leczenie do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l oraz liczby 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) < 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 nowozdiagnozowanych pacjentów) lub zaprzestać leczenia u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie zawierające imatynib.
Faza akceleracji lub faza przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL (dawka początkowa 140 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek krwi < 10 x 10 ⁹ /l	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 jego ustąpienia lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli zdarzenia pojawia się kolejny raz zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkich niehematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ich ustąpienia. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U pacjentów w przewlekłej fazie 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 z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+

ALL, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne.

Wysięk w jamie opłucnej: jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej przerwać leczenie dazatynibem do czasu gdy ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu równocześnie (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po wyleczeniu pierwszego epizodu rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu 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 zdarzenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego SPRYCEL u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniem 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 nowozdiagnozowanych 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 $> 1,5$ razy 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 lub dzielić tabletek aby zminimalizować ryzyko narażenia na lek skóry, 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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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 grupy

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych, po jednorazowym podaniu, pacjenci z zaburzeniem 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 zaburzeniem 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 częściej u pacjentów z zaawansowanym stadium CML lub z Ph⁺ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U pacjentów z opornością lub nietolerancją na imatynib, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy przeprowadzać co 2 tygodnie przez pierwsze 6 tygodni, co 3 miesiące przez 2 lata, a następnie co 6 miesięcy. Zahamowanie czynności szpiku kostnego było najczęściej odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Krwawienie

W badaniu III Fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 1 pacjenta (<1%) otrzymującego dazatynib w porównaniu do 2 pacjentów (1%) otrzymujących imatynib. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a w 6 związane było z małopłytkowością stopnia 4. Według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne ciężkie krwawienia wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawienia 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.

Pacjenci przyjmujący produkty lecznicze hamujące czynność płytek krwi lub przeciwzakrzepowe byli wykluczeni z początkowych badań klinicznych produktu SPRYCEL. W kolejnych badaniach dopuszczono jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, kwasu acetylosalicylowego i

niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz produktu SPRYCEL, jeśli liczba płytek była $> 50\ 000\text{--}75\ 000/\text{mm}^3$. 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 2 pacjentów (1%) w każdej z badanych grup (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 11% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 2% pacjentów. W badaniach tych u $< 1\%$ pacjentów wystąpiło wodobrzusze w stopniu 3. lub 4. oraz u $< 1\%$ pacjentów uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4., a u 1% pacjentów obserwowano niekardiogeny obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4.

U pacjentów z objawami przypominającymi wysięk w jamie opłucnej, takie 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. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo, lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów (patrz punkty 4.2 i 4.8). Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować. Retencja płynów występowała rzadziej u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia raz na dobę w porównaniu do schematu dwa razy na dobę stosowanego w dwóch badaniach klinicznych fazy III dotyczących optymalizacji dawkowania (patrz punkt 4.8).

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu (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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, obejmującym 258 pacjentów leczonych dazatynibem i 258 pacjentów leczonych imatynibem, 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 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, 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, osoby przyjmujące produkty lecznicze przeciwaritmiczne 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, 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 i zakończony zgonem zawał serca. Zdarzenia 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 przeszłona 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 zdarzeń łagodnych do umiarkowanych ($\leq$ stopień 2.), a w przypadku ciężkich zdarzeń ($\geq$ 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.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera 135 mg jednowodnej laktozy w 100 mg dawce dobowej i 189 mg laktozy jednowodnej w 140 mg dawce dobowej. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy (typu Lapp) lub z zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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 H_2 lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może, prawdopodobnie, zmniejszać ekspozycję na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę leku zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki 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 H_2 lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zubożniające sok żołądkowy (patrz punkt 4.4).

Leki zubożniające 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 zubożniających 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 zubożniające 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 symwastatynę, która jest znanym substratem CYP3A4, przez zwiększenie AUC o 20% oraz C_{max} o 37%. Nie można wykluczyć, że działanie to jest silniejsze po wielokrotnym podaniu dazatynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując substraty CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (jak np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydil lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) u pacjentów otrzymujących 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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania dazatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu SPRYCEL nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. 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, dlatego zarówno wykazujący aktywność seksualną mężczyźni, jak i kobiety, podczas leczenia powinni stosować skuteczną antykoncepcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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 2440 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, w tym 258 pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej i 2182 pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL.

W noworozpoznanym badaniu pacjentów poddano co najmniej 12-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę) oraz w badaniach z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL, 1520 pacjentów poddano co najmniej 24-miesięcznej obserwacji a 662 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, co najmniej 60-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę, lub 70 mg dwa razy na dobę).

W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy (zakres od 0,03 - 24 miesięcy) dla produktu SPRYCEL i 14 miesięcy (zakres od 0,3 - 26 miesięcy) dla imatynibu; mediana średniej dawki dobowej wynosiła, odpowiednio 99 mg i 400 mg. Mediana czasu leczenia u 2182 pacjentów z CML lub Ph+ ALL z opornością lub nietolerancją na imatynib wynosiła 15 miesięcy (zakres 0 - 65,6 miesiąca). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek (n = 205) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 miesięcy).

Wśród całkowitej liczby 2440 leczonych pacjentów 23% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% pacjentów miało ≥ 75 lat.

U większości pacjentów leczonych produktem SPRYCEL występowały w pewnym okresie leczenia objawy niepożądane. Nasilenie przeważającej części objawów był od łagodnego do umiarkowanego. W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, z powodu działań niepożądanych, przerwano leczenie u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 4% pacjentów leczonych imatynibem. Wśród pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem procent przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych po 2 latach wynosił 15% w fazie przewlekłej CML w odniesieniu do wszystkich dawek, 16% w fazie akceleracji CML, 15% w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego CML, 8% w limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML i 8% w Ph+ ALL. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w fazie przewlekłej CML z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, wskaźnik zaprzestania stosowania leku z powodu działań niepożądanych wynosił 18% u pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę.

Większość pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, mogło być leczonych produktem SPRYCEL. U 10 z 215 pacjentów, w badaniach klinicznych z 24-miesięcznym okresem obserwacji u pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi 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%). U pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem leczonych produktem SPRYCEL najczęściej zgłaszanymi objawami 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 podsumowanie 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 zaburzeń 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 zakończona zgonem)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Niezbyt często</i>	zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Często</i>	gorączka z granulocytopenią, pancytopenia
<i>Rzadko</i>	aplazja układu czerwonekrwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często</i>	anoreksja, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia
<i>Niezbyt często</i>	hipoalbuminemia
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 ^{*a} , omdlenie, drżenia, niepamięć
<i>Rzadko</i>	udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne (TIA), drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchota oczu
<i>Niezbyt często</i>	zapalenia spojówek
<i>Rzadko</i>	upośledzenie widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Często</i>	szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	zawroty głowy
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca* ^b , wysięk osierdziowy*, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca
<i>Niezbyt często</i>	zawał serca (czasem zakończony zgonem)*, wydłużenie odstępu QT*, zapalenie osierdzia, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca
<i>Rzadko</i>	przerost prawej komory, zapalenia mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy
<i>Nieznana</i>	migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	krwotok* ^c
<i>Często</i>	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył
<i>Rzadko</i>	sinica marmurkowata
<i>Nieznana</i>	zakrzepica /zatorowość (w tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo często</i>	wysięk w jamie opłucnej*, duszność
<i>Często</i>	kaszel, obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc
<i>Niezbyt często</i>	skurcz oskrzeli, astma
<i>Rzadko</i>	ostry zespół zaburzeń oddychania
<i>Nieznana</i>	śródmiąższowa choroba płuc, tętnicze nadciśnienie płucne (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne)
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, owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przelyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, dysfagia
<i>Rzadko</i>	gastroenteropatia związana z utratą białka
<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 ^d
<i>Często</i>	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
<i>Niezbyt często</i>	ostre agranulocytowe zapalenie skóry z gorączką, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej
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, zapalenie mięśni
<i>Rzadko</i>	zapalenie ścięgien
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, proteinuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	ginekomastia, nieregularne miesiączkowanie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	retencja płynów*, zmęczenie, obrzęk powierzchowny* ^c , gorączka
<i>Często</i>	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony*, dreszcze
<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, nietolerancja temperatury otoczenia
Badania diagnostyczne	
<i>Często</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
<i>Niezbyt często</i>	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	stłuczenia

^a W tym krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadtwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podtwardówkowy i krwotok podtwardówkowy.

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

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

^d W tym wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszcząca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry i pokrzywka pęcherzykowa.

^e W tym obrzęk uszu, obrzęk obu stóp, obrzęk obu nóg, obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk narządów płciowych, obrzęk opadowy, obrzęk w miejscu nacięcia, obrzęk warg, miejscowe obrzęki, obrzęk plamki, obrzęk okolicy narządów płciowych, obrzęk ust, obrzęk obwodowy, obrzęk oczodołu, obrzęk przącia, obrzęk okołoczodołowy, obrzęk ciastowaty, obrzęk moszny, obrzęk skóry, opuchnięcie twarzy i obrzęk języka.

* 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 częściej u pacjentów z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+ ALL niż u pacjentów z przewlekłą fazą CML (patrz punkt 4.4).

Krwawienia

U pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL zgłoszono przypadki krwawienia związane ze stosowanym leczeniem począwszy od wybroczyn i krwawienia z nosa po krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4). W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 1 pacjent (< 1%) otrzymujący produkt SPRYCEL miał krwotok 3. stopnia. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a 6 z nich związane było z małopłytkowością stopnia 4. w skali toksyczności CTC. Krwawienie z przewodu pokarmowego w stopniu 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawień u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością w stopniu 3. lub 4. 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 (patrz punkt 4.4).

Retencja płynów

Różnorodne objawy niepożądane, takie jak: wysięk w jamie opłucnej, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk w osierdziu z obrzękiem lub bez obrzęku powierzchownego, mogą być opisane ogólnie jako „retencja płynów”. W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej wysięk w

jamie opłucnej stopnia 1. lub 2. stwierdzono u 26 pacjentów (10%) otrzymujących produkt SPRYCEL. Mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 28 tygodni (zakres od 4 - 88 tygodni). Mediana czasu obecności wysięku w jamie opłucnej wynosiła 50 dni (zakres od 5 - 585 dni). Działanie to było zwykle odwracalne i możliwe do opanowania przez zaprzestanie leczenia produktem SPRYCEL i zastosowanie leków moczopędnych lub innych odpowiednich środków pomocniczych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem w jamie opłucnej, u 73% czasowo zaprzestano podawania z medianą wynoszącą 15 dni (zakres od 6 - 56 dni). U trzydziestu jeden procent zastosowano zmniejszenie dawki. Dodatkowo, 46% otrzymywało jednocześnie leki moczopędne (z medianą wynoszącą 64 dni), a 27% otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy (z medianą wynoszącą 29 dni). U jednego pacjenta wykonano nakłucie jamy opłucnej. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia 23 pacjentów (88% pacjentów, u których wystąpił wysięk w jamie opłucnej) mogło kontynuować leczenie produktem SPRYCEL, a skuteczność leczenia nie była zmieniona (92% osiągnęło pełną odpowiedź cytogenetyczną). Innymi działaniami niepożądanymi związanymi z retencją płynów, opisywanymi u pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL, były: zlokalizowany obrzęk powierzchowny (9%) i obrzęk uogólniony (2%). U < 2% pacjentów opisywano również zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, nadciśnienie płucne i obrzęk płuc.

U 11% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stosowanie produktu SPRYCEL jest związane z wystąpieniem retencji płynów w stopniu 3. lub 4. Wysięk w jamie opłucnej i wysięk w osierdziu w stopniu 3. lub 4. stwierdzono odpowiednio u 7% i 2% pacjentów. Spośród pacjentów, u których zgłaszano wysięk w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4., u 87% zgłaszano poprawę do stopnia 0-2. U < 1% pacjentów wystąpiło wodobrzusze oraz uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4. U jednego procenta pacjentów wystąpił obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu. 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 leki 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony produktem SPRYCEL miał QTcF > 500 msec (patrz punkt 4.4).

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).

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w przewlekłej fazie CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem (mediana czasu leczenia 23 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 (Tabela 3a). Również mielosupresję obserwowano rzadziej po podaniu 100 mg raz na dobę (patrz poniżej Badania diagnostyczne).

Tabela 3a: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (co najmniej 24-miesięczny okres obserwacji)

	100 mg raz na dobę n = 165		140 mg raz na dobę ^a n = 163		50 mg dwa razy na dobę ^a n = 167		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 167	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów							
Biegunka	27	2	30	4	31	2	27	4
Retencja płynów	34	4	40	7	37	5	40	10
Obrzęk powierzchowny	18	0	17	1	19	0	19	1
Wysięk opłucnowy	18	2	26	5	24	4	24	5
Obrzęk uogólniony	3	0	5	0	0	0	2	0
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	0	0	4	1	1	1	5	3
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2	5	2	2	1
Obrzęk płuc	0	0	0	0	1	1	3	1
Nadciśnienie płucne	0	0	1	0	1	0	1	1
Krwotok	11	1	14	1	10	4	16	2
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2	1	2	0	5	3	4	2

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

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

Dostępne są długoterminowe, łączne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, dla dawki 100 mg raz na dobę. Ze względu na możliwość przejścia na dawkowanie 100 mg raz na dobę w pozostałych trzech ramionach badania, wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tych grupach terapeutycznych są podobne do uzyskanych dla dawki 100 mg raz na dobę. Wśród pacjentów leczonych dawką początkową wynoszącą 100 mg raz na dobę, łączne wskaźniki dla wielu działań niepożądanych związanych z podaniem leku (wszystkich stopni) były identyczne po 2 i 5 latach włączając zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, krwawienie z przewodu pokarmowego (dane dotyczące działań niepożądanych, patrz Tabela 3a) lub bardzo zbliżone w przypadku biegunki (27% vs. 28%) i obrzęku uogólnionego (3% vs. 4%). Działania niepożądane związane z podaniem leku (wszystkich stopni), które nadal występowały u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach obejmowały: całkowitą retencję płynów (34% vs. 42%), wysięk opłucnowy (18% vs. 24%) oraz obrzęk powierzchowny (18% vs. 21%). Wskaźnik dla wysięku opłucnowego stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach wynosił odpowiednio 2% vs. 4%.

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w zaawansowanej fazie CML i Ph+ALL (mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy dla fazy akceleracji w CML, 3 miesiące dla mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML, 4 miesiące dla limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML i 3 miesiące dla Ph+ ALL)), retencję płynów (wysięk opłucnowy i wysięk osierdziowy) stwierdzano rzadziej u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w dawce 140 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych dawką 70 mg podawaną dwa razy na dobę (Tabela 3b).

Tabela 3b: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Zaawansowana faza CML i Ph+ ALL

	140 mg raz na dobę n = 304		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 305	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów			
Biegunka	28	3	29	4
Retencja płynów	33	7	43	11
Obrzęk powierzchowny	15	< 1	19	1
Wysięk opłucnowy	20	6	34	7
Obrzęk uogólniony	2	0	3	1
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	1	0	2	1
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2
Obrzęk płuc	1	1	3	1
Wodobrzusze	0	0	1	0
Nadciśnienie płucne	0	0	1	< 1
Krwotok	23	8	27	7
Krwawienie z przewodu pokarmowego	8	6	12	6

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

Odchylenie od normy wyników badań laboratoryjnych

Hematologia

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, stwierdzono następujące odchylenia od normy wyników laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%).

U pacjentów z noworozpoznaną 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 daki. U 1,6% pacjentów zaprzestano leczenia na stałe.

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 3. i 4. stopnia przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Zaburzenia hematologiczne stopni 3. i 4. wg CTC w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem

	Faza przewlekła (n= 1150)	Faza akceleracji (n= 502)	Mieloblastycz na postać przełomu blastycznego (n= 280)	Limfoblastycz na postać przełomu blastycznego i Ph+ALL (n= 250)
	Procent (%) pacjentów			
Wskaźniki hematologiczne				
Neutropenia	48	69	80	79
Małopłytkowość	42	72	82	78
Niedokrwistość	19	55	75	46

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 anemii (13% vs. 13%).

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego w stopniu 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 (2-letni okres obserwacji)

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej 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. Nie zaprzestano leczenia produktem SPRYCEL z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

Podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $< 1\%$ pacjentów z CML (opornych na lub nietolerujących imatynibu) w fazie przewlekłej, natomiast u 1 do 7% pacjentów z zaawansowanymi postaciami CML oraz z Ph+ ALL. Poziomy te wyrównywały się zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w przewlekłej fazie CML podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $\leq 1\%$ pacjentów z podobnie małą częstością w czterech leczonych grupach. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL, podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u od 1% do 4% 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 3. lub 4. stopnia uzyskiwano zazwyczaj prawidłowe stężenie wapnia po doustnej suplementacji wapniem. Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3 i 4 obserwowano u pacjentów we wszystkich fazach CML, ale u pacjentów z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ALL ze zwiększoną częstością. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 3. i 4. obserwowano u $< 1\%$ pacjentów w fazie przewlekłej CML, a u pacjentów z zaawansowaną fazą CML ze wzrastającą częstością od 1 do 4%.

Inne szczególne grupy

Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu SPRYCEL w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Przedawkowanie po podaniu 280 mg na dobę przez jeden tydzień opisano u dwóch pacjentów. U obu stwierdzono istotne zmniejszenie ilości płytek. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), pacjenci, którzy przyjęli 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 PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

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 przewlekłej fazy CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami CML przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Przeprowadzono cztery otwarte badania kliniczne II fazy, z jednym ramieniem, bez grupy kontrolnej, w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję imatynibu. Przeprowadzono także jedno nieporównawcze badanie z randomizacją pacjentów w przewlekłej fazie, 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 noworozpoznaną 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 2440 pacjentów, 23% spośród nich miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat.

Przewlekła faza CML - Pacjenci nowozdiagnozowani

Przeprowadzono międzynarodowe, otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną 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 24-miesięcznym okresie obserwacji, 77% pacjentów randomizowanych do grupy produktu SPRYCEL i 75% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzeszanie leczenia w ciągu 24 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 7% 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: Skuteczność u pacjentów z noworozpoznana 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%	—
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)	—
Współczynnik ryzyka			
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)		—

^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.

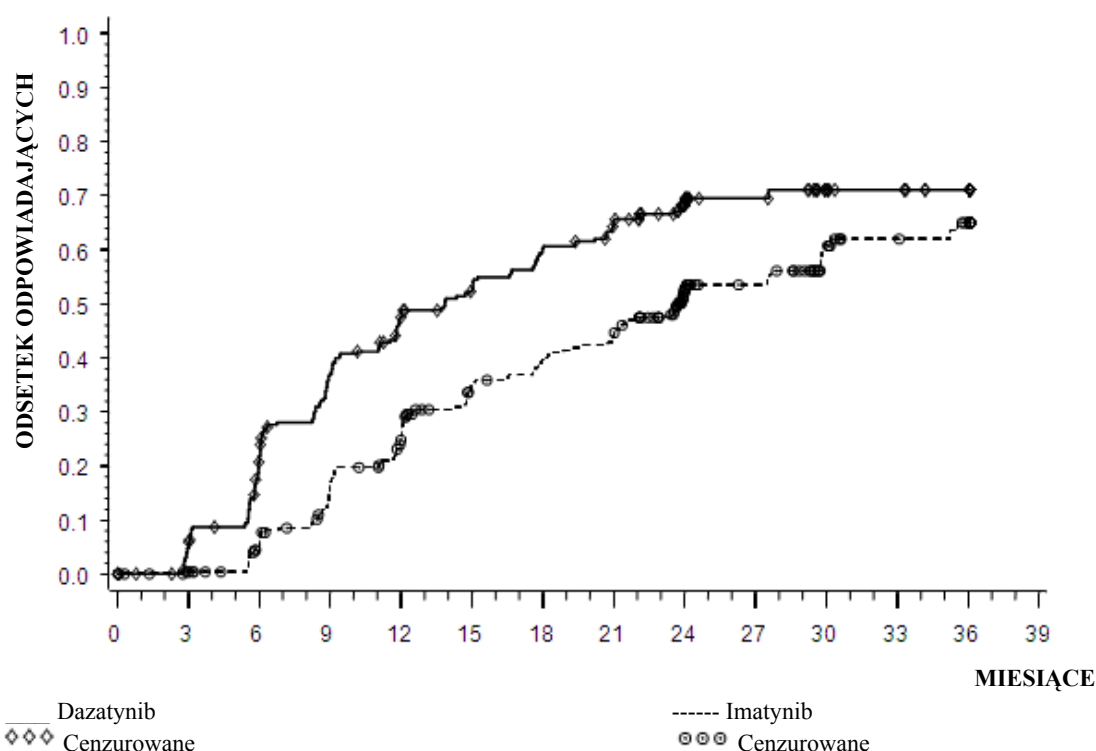
^c Większa odpowiedź molekularna (w jakimkolwiek czasie) była definiowana wg współczynnika BCR-ABL $\leq 0,1\%$ w oznaczeniu metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej ze standaryzacją zgodnie ze skalą międzynarodową. Są to łączne wskaźniki reprezentujące minimalny okres obserwacji w ciągu określonego czasu.

*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 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 5,7 miesiąca w grupie imatynibu. U pacjentów z MMR mediana czasu do uzyskania MMR po 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 8,8 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 12,1 miesiąca w grupie imatynibu. Wyniki te są zgodne z wartościami uzyskanymi po 12 miesiącach.

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



GRUPA	# ODPOWIADAJĄCY / # Z RANDOMIZACJA	WSPÓLCZYNNIK RYZYKA (95% CI)
DAZATYNIB	167/259	
IMATYNIB	130/260	
DAZATYNIB WOBEC IMATYNIBU		1.69 (1,34 – 2,12)

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%) i 24 miesięcy (80% i 74%) 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%) i 24 miesięcy (64% i 46%) były także współmierne z pierwszorzędnym punktem końcowym. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli MMR w ciągu 12 miesięcy, MMR utrzymało w ciągu 24 miesięcy 97% w grupie leczonych produktem SPRYCEL i 92,4% w grupie leczonych imatynibem.

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 (29,7% w stosunku do 19,2%). 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 (18,1% w stosunku do 8,8%).

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: 73% i 56%; pośredniego ryzyka: 61% i 50%; wysokiego ryzyka: 57% i 38%, odpowiednio).

Progresję 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 24-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił 93,7% (CI: 90,6% - 96,8%) i 92,1% (CI: 88,6% - 95,6%), odpowiednio w grupach leczonych dazatynibem i imatynibem. Przejście w ciągu 24 miesięcy do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego występowało u mniej niż połowie pacjentów leczonych dazatynibem (n = 6; 2,3%) w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem (n = 13; 5%). Szacowany 24-miesięczny odsetek przeżyć pacjentów leczonych

dazatynibem i imatynibem wynosił odpowiednio 95,3% (CI: 92,7% - 97,9%) i 95,2% (CI: 92,6% - 97,9%).

Bezpieczeństwo stosowania dazatynibu u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej z co najmniej 24-miesięcznym okresem obserwacji było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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 (Major Cytogenetic Response - MCyR):

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 (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 (complete cytogenetic response - CCyR), podczas gdy w ramieniu imatynibu tylko 8% pacjentów osiągnęło taką odpowiedź. Po dłuższym czasie leczenia i okresie obserwacji (mediana 24 miesiące) 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.

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 miesięcy. 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 miesiące, przy 51% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. 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 CMLU 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 wyniosła 82 miesiące. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 14 miesiące 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 6.

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 miesiące 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 6.

Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL

U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ ALL wykazujących oporność lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie imatynibem przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 48 pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (42 z opornością oraz 6 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 28 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 2% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 50% (oceniony u wszystkich 22 leczonych pacjentów z CCyR). Dodatkowo 46 pacjentów z Ph+ ALL otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (44 z opornością oraz 2 z brakiem tolerancji imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 18 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 7% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 52% (oceniony u wszystkich 25 leczonych pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. Warto zauważyć, że szybko osiągnano dużą odpowiedź hematologiczną (MaHR) (w większości przypadków w ciągu 35 dni od pierwszej dawki dazatynibu dla pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz w ciągu 55 dni dla pacjentów z Ph+ ALL).

Tabela 6: 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)	Ph+ ALL (n= 46)
Odpowiedź hematologiczna^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57–72)	33% (24–43)	35% (22–51)	41% (27–57)
CHR (95% CI)	91% (88–94)	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
Czas 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 (przewlekła faza 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/Ph+ ALL): 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 $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, lub płytki krwi $\geq 20000/\text{mm}^3$ i $\leq 100000/\text{mm}^3$.

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

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

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

Badania kliniczne III Fazy u pacjentów z CML w przewlekłej fazie, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL, 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 24-miesięcznej i 60-miesięcznej obserwacji od rozpoczęcia leczenia dazatynibem.

1- W badaniu przewlekłej fazy CML, u pacjentów opornych na imatynibu, głównym punktem końcowym był MCyR. Drugorzędowym punktem końcowym był MCyR podzielony przez dawkę dobową u pacjentów opornych na imatynibu. Do innych punktów drugorzędowych należały czas trwania MCyR, PFS, całkowity czas przeżycia. Całkowitą liczbę 670 pacjentów, z których 497 było opornych na imatynib, randomizowano do grup otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła 29 miesięcy (zakres < 1 – 66 miesięcy). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek ($n = 205$) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 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. Dla głównego drugorzędnego punktu końcowego badania wykazano również porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) dla całkowitej dawki dobowej 100 mg i całkowitej dawki dobowej 140 mg (różnica w MCyR 0,2%; z 95% przedziałem ufności $[-8,9\% - 8,5\%]$). Wyniki skuteczności zebrano w Tabeli 7 i 8.

Tabela 7: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 2 latach)

	100 mg raz na dobę n = 167	50 mg dwa razy na dobę ^a n = 168	140 mg raz na dobę ^a n = 167	70 mg dwa razy na dobę ^a n = 168
Wszyscy pacjenci				
Pacjenci oporni na imatynib	n = 124	n = 124	n = 123	n = 126
Stopień odpowiedzi hematologicznej^b (%) (95% CI)				
CHR	92% (86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%) (95% CI)				
MCyR				
Wszyscy pacjenci	63% (56-71)	61% (54-69)	63% (55-70)	61% (54-69)
Pacjenci oporni na imatynib	59% (50-68)	56% (47-65)	58% (49-67)	57% (48-66)
CCyR				
Wszyscy pacjenci	50% (42-58)	50% (42-58)	50% (42-58)	54% (46-61)
Pacjenci oporni na imatynib	44% (35-53)	42% (33-52)	42% (33-52)	48% (39-57)
Większa odpowiedź molekularna^d (%) (95% CI)				
Wszyscy pacjenci	69% (58-79)	70% (59-80)	72% (60-82)	66% (54-76)
Pacjenci oporni na imatynib	72% (58-83)	69% (54-81)	63% (48-76)	64% (50-76)

- ^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).
- ^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): CHR (przewlekła faza CML): Krwinki białe (WBC) $\leq$ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi $< 450000/\text{mm}^3$, 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.
- ^{bc} Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa ($> 0\%$ –35%). Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) (0%–35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.
- ^d Kryteria większej odpowiedzi molekularnej: określona jako współczynnik BCR-ABL/gen kontrolny $< 0,1\%$ oznaczony metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej. Odpowiedź molekularną badano w podgrupie ocenianych pacjentów, u których wystąpił CCyR. CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

Tabela 8: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 5 latach)

	100 mg raz na dobę	50 mg dwa razy na dobę ^a	140 mg raz na dobę ^a	70 mg dwa razy na dobę ^a
Bez postępu choroby ^b				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	90% (86-95)	86% (81-92)	88% (82-93)	87% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	88% (82-94)	84% (77-91)	86% (80-93)	85% (78-91)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	80% (73-87)	76% (68-83)	75% (67-82)	76% (68-83)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (68-85)	73% (64-82)	68% (59-78)	72% (63-81)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	51% (41-60)	56% (47-65)	42% (32-52)	52% (44-61)
Pacjenci oporni na imatynib	49% (39-59)	55% (44-65)	33% (21-44)	51% (41-61)
Całkowite przeżycie				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	96% (93-99)	96% (93-99)	96% (93-99)	94% (90-98)
Pacjenci oporni na imatynib	94% (90-98)	95% (91-99)	97% (93-100)	92% (87-97)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	91% (86-96)	90% (86-95)	94% (90-97)	88% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	89% (84-95)	89% (83-94)	94% (89-98)	84% (78-91)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	78% (72-85)	75% (68-82)	79% (72-86)	73% (66-80)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (69-85)	73% (64-81)	76% (66-85)	70% (62-78)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

^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%]), a pacjentów leczonych dazatynibem w dawce 70 mg dwa razy na dobę 88% (95% CI: [81%-95%]).

U pacjentów opornych na imatynib, którzy otrzymali dawkę 100 mg raz na dobę, większą odpowiedź molekularną (ang. major molecular response - MMR) uzyskano u 35% w ciągu 2 lat i 42% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR.

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%. W populacji z nietolerancją otrzymującej dawkę 100 mg raz na dobę, MMR uzyskano u 43% w ciągu 2 lat i 53% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR. Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera wszyscy pacjenci nietolerujący imatynibu (100%) utrzymali MCyR przez 1 rok a 92% (95% CI: [80%-100%]) utrzymało MCyR przez 18 miesięcy. Oczekiwany procent PFS w tej grupie wynosił 97% (95% CI: [92%-100%]) w 1. roku i 87% (95% CI: [76%-99%])

w 2. roku oraz 56% (95% CI: [37%-76%]) w 5. roku. Oczekiwany procent całkowitego przeżycia wynosił 100% w 1. roku i 95% (95% CI: [88%-100%]) w 2 roku oraz 82% (95% CI: [70%-94%]) w 5 roku.

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

Dla głównego punktu końcowego określającego skuteczność podawanie raz na dobę miało porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) do podawania dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; z 95% przedziałem ufności [-7,1% - 8,7%]). Procenty odpowiedzi zebrano w Tabeli 9.

Tabela 9: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniach III fazy dotyczących optymalizacji dawkowania: Zaawansowana Faza CML i Ph+ ALL

140 mg raz na dobę					70 mg dwa razy na dobę ^a			
	Faza akceleracji (n= 158)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 75)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)	Faza akceleracji (n= 159)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 74)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 28)	Ph+ALL (n= 44)
MaHR^b	66%	28%	42%	38%	68%	28%	32%	32%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)	(60-75)	(19-40)	(16-52)	(19-48)
CHR^b	47%	17%	21%	33%	52%	18%	14%	25%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)	(44-60)	(10-28)	(4-33)	(13-40)
NEL^b	19%	11%	21%	5%	16%	11%	18%	7%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)	(11-23)	(5-20)	(6-37)	(1-19)
MCyR^c	39%	28%	52%	70%	43%	30%	46%	52%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)	(35-51)	(20-42)	(28-66)	(37-68)
CCyR	32%	17%	39%	50%	33%	23%	43%	39%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)	(26-41)	(14-34)	(25-63)	(24-55)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

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

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm³ i < 1000/mm³, lub płytki krwi ≥ 20000/mm³ i ≤ 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 nie osiągnięto mediany MaHR dla żadnej z obu grup. Mediana PFS wynosiła 25 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę. Mediana całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę nie została osiągnięta, a dla grupy otrzymującej 70 mg dwa razy na dobę wynosiła 31 miesięcy.

U pacjentów z mieloblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 8 miesięcy i 9 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 4 miesiące dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia 8 miesięcy dla obu grup. U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 8 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 5 miesięcy dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła odpowiednio 11 miesięcy i 9 miesięcy.

U pacjentów z Ph+ ALL mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 12 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła, odpowiednio 4 miesiące i 3 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia, odpowiednio 7 miesięcy i 9 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u dzieci.

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań 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 [^{14}C], dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 29% z całości radioaktywnej krążącej w osoczu. Stężenia metabolitów w osoczu oraz ich aktywność oznaczana *in vitro* wskazują, że metabolity nie mogą odgrywać istotnej roli w obserwowanych właściwościach farmakologicznych dazatynibu. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm dazatynibu jest CYP3A4.

Eliminacja

Dazatynib wydany jest w przeważającej części z kałem, głównie w postaci metabolitów. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki dazatynibu znakowanego węglem [^{14}C] 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 pozostałą część stanowiły metabolity.

Zaburzenie czynności wątroby i nerek

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę dazatynibu po podaniu jednorazowym oceniono u 8 osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, którym podano dawkę 50 mg oraz u 5 osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, którym podawano dawkę 20 mg i porównywano z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami, którym podano dawkę 70 mg dazatynibu. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu do osób z normalną czynnością wątroby średnie wartości C_{max} i AUC dazatynibu, dostosowane do dawki 70 mg, były zmniejszone odpowiednio o 47% i 8%. U osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w

porównaniu do osób z normalną 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 w obrębie szpiku kostnego; podobne zmiany, lecz z mniejszą częstością, obserwowano u małp. Toksyczność dotycząca układu limfatycznego obejmowała u szczurów zmniejszenie liczby limfocytów w węzłach chłonnych, śledzionie oraz grasicy i zmniejszeniu się masy organów limfatycznych. Zmiany dotyczące układu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego były odwracalne i ustępowały po zakończeniu leczenia.

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

Działanie dazatynibu na kanał potasowy hERG oraz na włókna Purkinje'go stwierdzone w badaniach *in vitro* wskazuje na możliwość wydłużania czasu repolaryzacji 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'a). 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).

Dazatynib nie miał działania rakotwórczego u szczurów narażonych na dawki do 3 mg/kg mc. na dobę, która to dawka powodowała wystąpienie stężenia dazatynibu w osoczu podobnego do obserwowanego klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
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

Blistry Alu/Alu (podzielne 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 blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 30 tabletkami powlekаныmi.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Tabletki powlekane złożone są z rdzenia pokrytego otoczką, która zapobiega narażeniu personelu medycznego na substancje czynną. Jednakże, w przypadku nieumyślnego zgniecenia lub przełamania tabletki, 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. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/011
EU/1/06/363/010

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/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 189 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SPRYCEL wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- noworozpoznaną 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 przewlekłej fazie CML wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (zaawansowana faza) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ALL) wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie (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 skutków zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. Complete Cytogenetic Response - CCyR).

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 Ph+ ALL zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła CML) lub do 180 mg raz na dobę (zaawansowana faza CML lub Ph+ ALL) 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	1. Przerwać leczenie do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l oraz liczby 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) < 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 nowozdiagnozowanych pacjentów) lub zaprzestać leczenia u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie zawierające imatynib.
Faza akceleracji lub faza przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL (dawka początkowa 140 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek krwi < 10 x 10 ⁹ /l	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 jego ustąpienia lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli zdarzenia pojawia się kolejny raz zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkich niehematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ich ustąpienia. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U pacjentów w przewlekłej fazie 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 z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+

ALL, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne.

Wysięk w jamie opłucnej: jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej przerwać leczenie dazatynibem do czasu gdy ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu równocześnie (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po wyleczeniu pierwszego epizodu rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu 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 zdarzenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego SPRYCEL u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniem 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 nowozdiagnozowanych 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 $> 1,5$ razy 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 lub dzielić tabletek aby zminimalizować ryzyko narażenia na lek skóry, 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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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).

Szczegółne grupy

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych, po jednorazowym podaniu, pacjenci z zaburzeniem 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 zaburzeniem 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 częściej u pacjentów z zaawansowanym stadium CML lub z Ph⁺ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U pacjentów z opornością lub nietolerancją na imatynib, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy przeprowadzać co 2 tygodnie przez pierwsze 6 tygodni, co 3 miesiące przez 2 lata, a następnie co 6 miesięcy. Zahamowanie czynności szpiku kostnego było najczęściej odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Krwawienie

W badaniu III Fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 1 pacjenta (<1%) otrzymującego dazatynib w porównaniu do 2 pacjentów (1%) otrzymujących imatynib. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a w 6 związane było z małopłytkowością stopnia 4. Według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne ciężkie krwawienia wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawienia 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.

Pacjenci przyjmujący produkty lecznicze hamujące czynność płytek krwi lub przeciwzkrzepowe byli wykluczeni z początkowych badań klinicznych produktu SPRYCEL. W kolejnych badaniach dopuszczono jednoczesne stosowanie leków przeciwzkrzepowych, kwasu acetylosalicylowego i

niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz produktu SPRYCEL, jeśli liczba płytek była $> 50\ 000\text{--}75\ 000/\text{mm}^3$. 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 2 pacjentów (1%) w każdej z badanych grup (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 11% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 2% pacjentów. W badaniach tych u $< 1\%$ pacjentów wystąpiło wodobrzusze w stopniu 3. lub 4. oraz u $< 1\%$ pacjentów uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4., a u 1% pacjentów obserwowano niekardiogeny obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4.

U pacjentów z objawami przypominającymi wysięk w jamie opłucnej, takie 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. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo, lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów (patrz punkty 4.2 i 4.8). Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować. Retencja płynów występowała rzadziej u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia raz na dobę w porównaniu do schematu dwa razy na dobę stosowanego w dwóch badaniach klinicznych fazy III dotyczących optymalizacji dawkowania (patrz punkt 4.8).

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu (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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, obejmującym 258 pacjentów leczonych dazatynibem i 258 pacjentów leczonych imatynibem, 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 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, 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, osoby przyjmujące produkty lecznicze przeciwaritmiczne 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 noworozpoznaną CML w przewlekłej fazie, 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 i zakończony zgonem zawał serca. Zdarzenia 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 przeszłona 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 zdarzeń łagodnych do umiarkowanych ($\leq$ stopień 2.), a w przypadku ciężkich zdarzeń ($\geq$ 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.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera 135 mg jednowodnej laktozy w 100 mg dawce dobowej i 189 mg laktozy jednowodnej w 140 mg dawce dobowej. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy (typu Lapp) lub z zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny) 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 H_2 lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może, prawdopodobnie, zmniejszać ekspozycję na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę leku zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki 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 H_2 lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zubożniające sok żołądkowy (patrz punkt 4.4).

Leki zubożniające 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 zubożniających 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 zubożniające 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 symwastatynę, która jest znanym substratem CYP3A4, przez zwiększenie AUC o 20% oraz C_{max} o 37%. Nie można wykluczyć, że działanie to jest silniejsze po wielokrotnym podaniu dazatynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując substraty CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (jak np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydil lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) u pacjentów otrzymujących 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

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania dazatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu SPRYCEL nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. 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, dlatego zarówno wykazujący aktywność seksualną mężczyźni, jak i kobiety, podczas leczenia powinni stosować skuteczną antykoncepcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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 2440 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, w tym 258 pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej i 2182 pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL.

W noworozpoznanym badaniu pacjentów poddano co najmniej 12-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę) oraz w badaniach z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub Ph+ ALL, 1520 pacjentów poddano co najmniej 24-miesięcznej obserwacji a 662 pacjentów z CML w fazie przewlekłej, co najmniej 60-miesięcznej obserwacji (dawka początkowa 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę, lub 70 mg dwa razy na dobę).

W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy (zakres od 0,03 - 24 miesięcy) dla produktu SPRYCEL i 14 miesięcy (zakres od 0,3 - 26 miesięcy) dla imatynibu; mediana średniej dawki dobowej wynosiła, odpowiednio 99 mg i 400 mg. Mediana czasu leczenia u 2182 pacjentów z CML lub Ph+ ALL z opornością lub nietolerancją na imatynib wynosiła 15 miesięcy (zakres 0 - 65,6 miesiąca). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek (n = 205) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 miesięcy).

Wśród całkowitej liczby 2440 leczonych pacjentów 23% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% pacjentów miało ≥ 75 lat.

U większości pacjentów leczonych produktem SPRYCEL występowały w pewnym okresie leczenia objawy niepożądane. Nasilenie przeważającej części objawów był od łagodnego do umiarkowanego. W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, z powodu działań niepożądanych, przerwano leczenie u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 4% pacjentów leczonych imatynibem. Wśród pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem procent przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych po 2 latach wynosił 15% w fazie przewlekłej CML w odniesieniu do wszystkich dawek, 16% w fazie akceleracji CML, 15% w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego CML, 8% w limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML i 8% w Ph+ ALL. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w fazie przewlekłej CML z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, wskaźnik zaprzestania stosowania leku z powodu działań niepożądanych wynosił 18% u pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę.

Większość pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, mogło być leczonych produktem SPRYCEL. U 10 z 215 pacjentów, w badaniach klinicznych z 24-miesięcznym okresem obserwacji u pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy nie tolerowali imatynibu, 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi 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%). U pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem leczonych produktem SPRYCEL najczęściej zgłaszanymi objawami 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 podsumowanie 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 zaburzeń 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 zakończona zgonem)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Niezbyt często</i>	zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Często</i>	gorączka z granulocytopenią, pancytopenia
<i>Rzadko</i>	aplazja układu czerwonekrwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często</i>	anoreksja, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia
<i>Niezbyt często</i>	hipoalbuminemia
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 ^{*a} , omdlenie, drżenia, niepamięć
<i>Rzadko</i>	udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne (TIA), drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchota oczu
<i>Niezbyt często</i>	zapalenia spojówek
<i>Rzadko</i>	upośledzenie widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Często</i>	szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	zawroty głowy
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^{a,b} , wysięk osierdziowy*, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca
<i>Niezbyt często</i>	zawał serca (czasem zakończony zgonem)*, wydłużenie odstępu QT*, zapalenie osierdzia, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca
<i>Rzadko</i>	przerost prawej komory, zapalenia mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy
<i>Nieznana</i>	migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	krwotok ^c
<i>Często</i>	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył
<i>Rzadko</i>	sinica marmurkowata
<i>Nieznana</i>	zakrzepica /zatorowość (w tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo często</i>	wysięk w jamie opłucnej*, duszność
<i>Często</i>	kaszel, obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc
<i>Niezbyt często</i>	skurcz oskrzeli, astma
<i>Rzadko</i>	ostry zespół zaburzeń oddychania
<i>Nieznana</i>	śródmiąższowa choroba płuc, tętnicze nadciśnienie płucne (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne)
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, owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przelyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, dysfagia
<i>Rzadko</i>	gastroenteropatia związana z utratą białka
<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 ^d
<i>Często</i>	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
<i>Niezbyt często</i>	ostre agranulocytowe zapalenie skóry z gorączką, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej
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, zapalenie mięśni
<i>Rzadko</i>	zapalenie ścięgien
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, proteinuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	ginekomastia, nieregularne miesiączkowanie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	retencja płynów*, zmęczenie, obrzęk powierzchowny* ^c , gorączka
<i>Często</i>	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony*, dreszcze
<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, nietolerancja temperatury otoczenia
Badania diagnostyczne	
<i>Często</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
<i>Niezbyt często</i>	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	stłuczenia

^a W tym krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadtwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podtwardówkowy i krwotok podtwardówkowy.

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

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

^d W tym wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszcząca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry i pokrzywka pęcherzykowa.

^e W tym obrzęk uszu, obrzęk obu stóp, obrzęk obu nóg, obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk narządów płciowych, obrzęk opadowy, obrzęk w miejscu nacięcia, obrzęk warg, miejscowe obrzęki, obrzęk plamki, obrzęk okolicy narządów płciowych, obrzęk ust, obrzęk obwodowy, obrzęk oczodołu, obrzęk przącia, obrzęk okołoczodołowy, obrzęk ciastowaty, obrzęk moszny, obrzęk skóry, opuchnięcie twarzy i obrzęk języka.

* 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 częściej u pacjentów z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+ ALL niż u pacjentów z przewlekłą fazą CML (patrz punkt 4.4).

Krwawienia

U pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL zgłoszono przypadki krwawienia związane ze stosowanym leczeniem począwszy od wybroczyn i krwawienia z nosa po krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4). W badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 1 pacjent (< 1%) otrzymujący produkt SPRYCEL miał krwotok 3. stopnia. W badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u < 1% pacjentów. W ośmiu przypadkach zakończyło się ono zgonem, a 6 z nich związane było z małopłytkowością stopnia 4. w skali toksyczności CTC. Krwawienie z przewodu pokarmowego w stopniu 3. lub 4. wystąpiło u 4% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem. Większość przypadków krwawień u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością w stopniu 3. lub 4. 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 (patrz punkt 4.4).

Retencja płynów

Różnorodne objawy niepożądane, takie jak: wysięk w jamie opłucnej, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk w osierdziu z obrzękiem lub bez obrzęku powierzchownego, mogą być opisane ogólnie jako „retencja płynów”. W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej wysięk w

jamie opłucnej stopnia 1. lub 2. stwierdzono u 26 pacjentów (10%) otrzymujących produkt SPRYCEL. Mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 28 tygodni (zakres od 4 - 88 tygodni). Mediana czasu obecności wysięku w jamie opłucnej wynosiła 50 dni (zakres od 5 - 585 dni). Działanie to było zwykle odwracalne i możliwe do opanowania przez zaprzestanie leczenia produktem SPRYCEL i zastosowanie leków moczopędnych lub innych odpowiednich środków pomocniczych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem w jamie opłucnej, u 73% czasowo zaprzestano podawania z medianą wynoszącą 15 dni (zakres od 6 - 56 dni). U trzydziestu jeden procent zastosowano zmniejszenie dawki. Dodatkowo, 46% otrzymywało jednocześnie leki moczopędne (z medianą wynoszącą 64 dni), a 27% otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy (z medianą wynoszącą 29 dni). U jednego pacjenta wykonano nakłucie jamy opłucnej. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia 23 pacjentów (88% pacjentów, u których wystąpił wysięk w jamie opłucnej) mogło kontynuować leczenie produktem SPRYCEL, a skuteczność leczenia nie była zmieniona (92% osiągnęło pełną odpowiedź cytogenetyczną). Innymi działaniami niepożądanymi związanymi z retencją płynów, opisywanymi u pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL, były: zlokalizowany obrzęk powierzchowny (9%) i obrzęk uogólniony (2%). U < 2% pacjentów opisywano również zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, nadciśnienie płucne i obrzęk płuc.

U 11% pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stosowanie produktu SPRYCEL jest związane z wystąpieniem retencji płynów w stopniu 3. lub 4. Wysięk w jamie opłucnej i wysięk w osierdziu w stopniu 3. lub 4. stwierdzono odpowiednio u 7% i 2% pacjentów. Spośród pacjentów, u których zgłaszano wysięk w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4., u 87% zgłaszano poprawę do stopnia 0-2. U < 1% pacjentów wystąpiło wodobrzusze oraz uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4. U jednego procenta pacjentów wystąpił obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4. Przypadki retencji płynów były zazwyczaj leczone objawowo lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem po wprowadzeniu leku do obrotu. 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 leki 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 noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony produktem SPRYCEL miał QTcF > 500 msec (patrz punkt 4.4).

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).

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w przewlekłej fazie CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem (mediana czasu leczenia 23 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 (Tabela 3a). Również mielosupresję obserwowano rzadziej po podaniu 100 mg raz na dobę (patrz poniżej Badania diagnostyczne).

Tabela 3a: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (co najmniej 24-miesięczny okres obserwacji)

	100 mg raz na dobę n = 165		140 mg raz na dobę ^a n = 163		50 mg dwa razy na dobę ^a n = 167		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 167	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów							
Biegunka	27	2	30	4	31	2	27	4
Retencja płynów	34	4	40	7	37	5	40	10
Obrzęk powierzchniowy	18	0	17	1	19	0	19	1
Wysięk opłucnowy	18	2	26	5	24	4	24	5
Obrzęk uogólniony	3	0	5	0	0	0	2	0
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	0	0	4	1	1	1	5	3
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2	5	2	2	1
Obrzęk płuc	0	0	0	0	1	1	3	1
Nadciśnienie płucne	0	0	1	0	1	0	1	1
Krwotok	11	1	14	1	10	4	16	2
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2	1	2	0	5	3	4	2

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

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

Dostępne są długoterminowe, łączne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, z co najmniej 60-miesięcznym okresem obserwacji, dla dawki 100 mg raz na dobę. Ze względu na możliwość przejścia na dawkowanie 100 mg raz na dobę w pozostałych trzech ramionach badania, wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tych grupach terapeutycznych są podobne do uzyskanych dla dawki 100 mg raz na dobę. Wśród pacjentów leczonych dawką początkową wynoszącą 100 mg raz na dobę, łączne wskaźniki dla wielu działań niepożądanych związanych z podaniem leku (wszystkich stopni) były identyczne po 2 i 5 latach włączając zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, krwawienie z przewodu pokarmowego (dane dotyczące działań niepożądanych, patrz Tabela 3a) lub bardzo zbliżone w przypadku biegunki (27% vs. 28%) i obrzęku uogólnionego (3% vs. 4%). Działania niepożądane związane z podaniem leku (wszystkich stopni), które nadal występowały u pacjentów, u których stosowano schemat leczenia 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach obejmowały: całkowitą retencję płynów (34% vs. 42%), wysięk opłucnowy (18% vs. 24%) oraz obrzęk powierzchniowy (18% vs. 21%). Wskaźnik dla wysięku opłucnowego stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę po 2 i 5 latach wynosił odpowiednio 2% vs. 4%.

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w zaawansowanej fazie CML i Ph+ALL (mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy dla fazy akceleracji w CML, 3 miesiące dla mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML, 4 miesiące dla limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML i 3 miesiące dla Ph+ ALL)), retencję płynów (wysięk opłucnowy i wysięk osierdziowy) stwierdzano rzadziej u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w dawce 140 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych dawką 70 mg podawaną dwa razy na dobę (Tabela 3b).

Tabela 3b: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Zaawansowana faza CML i Ph+ ALL

	140 mg raz na dobę n = 304		70 mg dwa razy na dobę ^a n = 305	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Procent (%) pacjentów			
Biegunka	28	3	29	4
Retencja płynów	33	7	43	11
Obrzęk powierzchowny	15	< 1	19	1
Wysięk opłucnowy	20	6	34	7
Obrzęk uogólniony	2	0	3	1
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	1	0	2	1
Wysięk osierdziowy	2	1	6	2
Obrzęk płuc	1	1	3	1
Wodobrzusze	0	0	1	0
Nadciśnienie płucne	0	0	1	< 1
Krwotok	23	8	27	7
Krwawienie z przewodu pokarmowego	8	6	12	6

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

Odchylenie od normy wyników badań laboratoryjnych

Hematologia

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, stwierdzono następujące odchylenia od normy wyników laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%).

U pacjentów z noworozpoznaną 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 daki. U 1,6% pacjentów zaprzestano leczenia na stałe.

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 3. i 4. stopnia przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Zaburzenia hematologiczne stopni 3. i 4. wg CTC w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem

	Faza przewlekła (n= 1150)	Faza akceleracji (n= 502)	Mieloblastycz na postać przełomu blastycznego (n= 280)	Limfoblastycz na postać przełomu blastycznego i Ph+ALL (n= 250)
	Procent (%) pacjentów			
Wskaźniki hematologiczne				
Neutropenia	48	69	80	79
Małopłytkowość	42	72	82	78
Niedokrwistość	19	55	75	46

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 anemii (13% vs. 13%).

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego w stopniu 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 (2-letni okres obserwacji)

W badaniu dotyczącym noworozpoznanej 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. Nie zaprzestano leczenia produktem SPRYCEL z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

Podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $< 1\%$ pacjentów z CML (opornych na lub nietolerujących imatynibu) w fazie przewlekłej, natomiast u 1 do 7% pacjentów z zaawansowanymi postaciami CML oraz z Ph+ ALL. Poziomy te wyrównywały się zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w przewlekłej fazie CML podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u $\leq 1\%$ pacjentów z podobnie małą częstością w czterech leczonych grupach. W badaniu III Fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL, podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny 3. lub 4. stopnia obserwowano u od 1% do 4% 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 3. lub 4. stopnia uzyskiwano zazwyczaj prawidłowe stężenie wapnia po doustnej suplementacji wapniem. Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3 i 4 obserwowano u pacjentów we wszystkich fazach CML, ale u pacjentów z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ALL ze zwiększoną częstością. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 3. i 4. obserwowano u $< 1\%$ pacjentów w fazie przewlekłej CML, a u pacjentów z zaawansowaną fazą CML ze wzrastającą częstością od 1 do 4%.

Inne szczególne grupy

Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL w populacji pacjentów w podeszłym wieku i populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy je dokładniej monitorować (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu SPRYCEL w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Przedawkowanie po podaniu 280 mg na dobę przez jeden tydzień opisano u dwóch pacjentów. U obu stwierdzono istotne zmniejszenie ilości płytek. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją w stopniu 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), pacjenci, którzy przyjęli 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 PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

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 przewlekłej fazy CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami CML przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Przeprowadzono cztery otwarte badania kliniczne II fazy, z jednym ramieniem, bez grupy kontrolnej, w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję imatynibu. Przeprowadzono także jedno nieporównawcze badanie z randomizacją pacjentów w przewlekłej fazie, 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 noworozpoznaną 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 2440 pacjentów, 23% spośród nich miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat.

Przewlekła faza CML - Pacjenci nowozdiagnozowani

Przeprowadzono międzynarodowe, otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną 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 24-miesięcznym okresie obserwacji, 77% pacjentów randomizowanych do grupy produktu SPRYCEL i 75% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzeszanie leczenia w ciągu 24 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 5% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 7% 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: Skuteczność u pacjentów z noworozpoznana 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%	—
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)	—
Współczynnik ryzyka			
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)		—

^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.

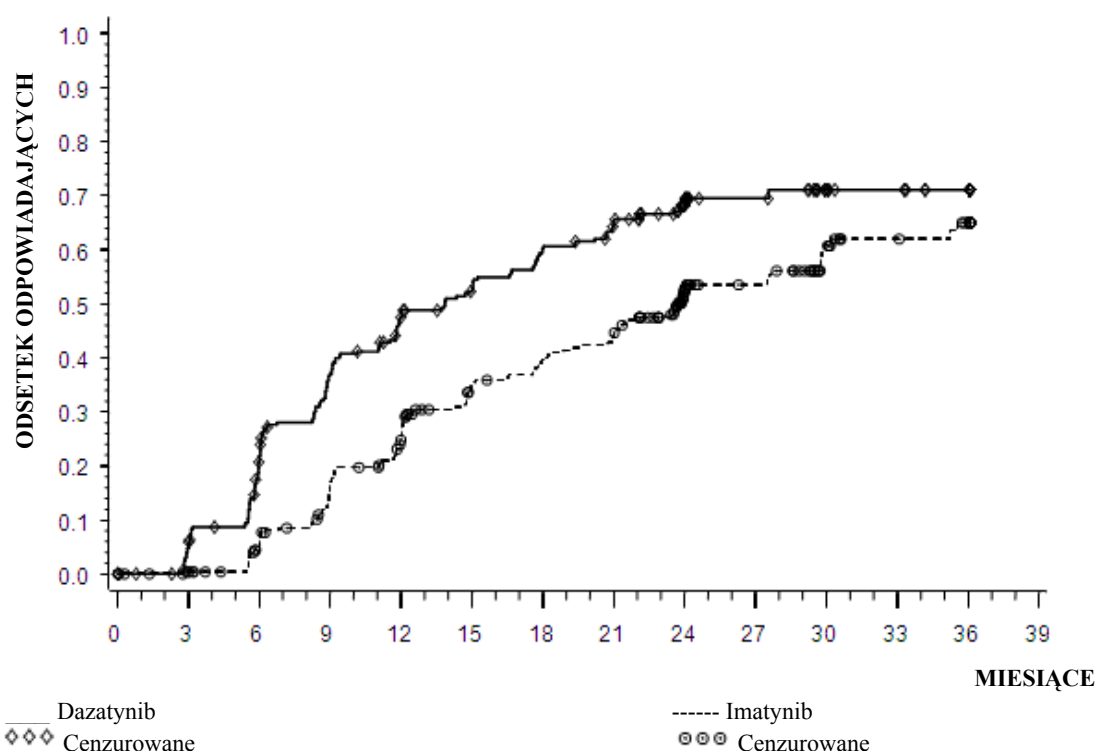
^c Większa odpowiedź molekularna (w jakimkolwiek czasie) była definiowana wg współczynnika BCR-ABL $\leq 0,1\%$ w oznaczeniu metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej ze standaryzacją zgodnie ze skalą międzynarodową. Są to łączne wskaźniki reprezentujące minimalny okres obserwacji w ciągu określonego czasu.

*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 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 5,7 miesiąca w grupie imatynibu. U pacjentów z MMR mediana czasu do uzyskania MMR po 24-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 8,8 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 12,1 miesiąca w grupie imatynibu. Wyniki te są zgodne z wartościami uzyskanymi po 12 miesiącach.

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



GRUPA	# ODPOWIADAJĄCY / # Z RANDOMIZACJA	WSPÓLCZYNNIK RYZYKA (95% CI)
DAZATYNIB	167/259	
IMATYNIB	130/260	
DAZATYNIB WOBEC IMATYNIBU		1.69 (1,34 – 2,12)

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%) i 24 miesięcy (80% i 74%) 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%) i 24 miesięcy (64% i 46%) były także współmierne z pierwszorzędnym punktem końcowym. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli MMR w ciągu 12 miesięcy, MMR utrzymało w ciągu 24 miesięcy 97% w grupie leczonych produktem SPRYCEL i 92,4% w grupie leczonych imatynibem.

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 (29,7% w stosunku do 19,2%). 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 (18,1% w stosunku do 8,8%).

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: 73% i 56%; pośredniego ryzyka: 61% i 50%; wysokiego ryzyka: 57% i 38%, odpowiednio).

Progresję 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 24-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił 93,7% (CI: 90,6% - 96,8%) i 92,1% (CI: 88,6% - 95,6%), odpowiednio w grupach leczonych dazatynibem i imatynibem. Przejście w ciągu 24 miesięcy do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego występowało u mniej niż połowie pacjentów leczonych dazatynibem (n = 6; 2,3%) w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem (n = 13; 5%). Szacowany 24-miesięczny odsetek przeżyć pacjentów leczonych

dazatynibem i imatynibem wynosił odpowiednio 95,3% (CI: 92,7% - 97,9%) i 95,2% (CI: 92,6% - 97,9%).

Bezpieczeństwo stosowania dazatynibu u pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej z co najmniej 24-miesięcznym okresem obserwacji było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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 (Major Cytogenetic Response - MCyR):

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 (complete haematologic response - CHR) po leczeniu uzyskano u 93% spośród wszystkich pacjentów. Wcześniejszą dużą odpowiedzią 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 (complete cytogenetic response - CCyR), podczas gdy w ramieniu imatynibu tylko 8% pacjentów osiągnęło taką odpowiedź. Po dłuższym czasie leczenia i okresie obserwacji (mediana 24 miesiące) 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.

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 miesięcy. 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 miesiące, przy 51% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. 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 wyniosła 82 miesiące. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 14 miesięcy przy 31% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 46% (oceniony u 41 pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6.

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 miesiące 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 6.

Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL

U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ ALL wykazujących oporność lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie imatynibem przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 48 pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (42 z opornością oraz 6 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 28 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 2% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 50% (oceniony u wszystkich 22 leczonych pacjentów z CCyR). Dodatkowo 46 pacjentów z Ph+ ALL otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (44 z opornością oraz 2 z brakiem tolerancji imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 18 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 7% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 52% (oceniony u wszystkich 25 leczonych pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. Warto zauważyć, że szybko osiągnano dużą odpowiedź hematologiczną (MaHR) (w większości przypadków w ciągu 35 dni od pierwszej dawki dazatynibu dla pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz w ciągu 55 dni dla pacjentów z Ph+ ALL).

Tabela 6: 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)	Ph+ ALL (n= 46)
Odpowiedź hematologiczna^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57–72)	33% (24–43)	35% (22–51)	41% (27–57)
CHR (95% CI)	91% (88–94)	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
Czas 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 wytłuszczone.

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

CHR (przewlekła faza 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/Ph+ ALL): 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 $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, lub płytki krwi $\geq 20000/\text{mm}^3$ i $\leq 100000/\text{mm}^3$.

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

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

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

Badania kliniczne III Fazy u pacjentów z CML w przewlekłej fazie, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL, 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 24-miesięcznej i 60-miesięcznej obserwacji od rozpoczęcia leczenia dazatynibem.

1- W badaniu przewlekłej fazy CML, u pacjentów opornych na imatynibu, głównym punktem końcowym był MCyR. Drugorzędowym punktem końcowym był MCyR podzielony przez dawkę dobową u pacjentów opornych na imatynibu. Do innych punktów drugorzędowych należały czas trwania MCyR, PFS, całkowity czas przeżycia. Całkowitą liczbę 670 pacjentów, z których 497 było opornych na imatynib, randomizowano do grup otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła 29 miesięcy (zakres < 1 – 66 miesięcy). U pacjentów z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją, mediana czasu leczenia pacjentów nadal otrzymujących lek ($n = 205$) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28 - 66 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. Dla głównego drugorzędnego punktu końcowego badania wykazano również porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) dla całkowitej dawki dobowej 100 mg i całkowitej dawki dobowej 140 mg (różnica w MCyR 0,2%; z 95% przedziałem ufności $[-8,9\% - 8,5\%]$). Wyniki skuteczności zebrano w Tabeli 7 i 8.

Tabela 7: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 2 latach)

	100 mg raz na dobę n = 167	50 mg dwa razy na dobę ^a n = 168	140 mg raz na dobę ^a n = 167	70 mg dwa razy na dobę ^a n = 168
Wszyscy pacjenci				
Pacjenci oporni na imatynib	n = 124	n = 124	n = 123	n = 126
Stopień odpowiedzi hematologicznej^b (%) (95% CI)				
CHR	92% (86-95)	92% (87-96)	87% (81-92)	88% (82-93)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%) (95% CI)				
MCyR				
Wszyscy pacjenci	63% (56-71)	61% (54-69)	63% (55-70)	61% (54-69)
Pacjenci oporni na imatynib	59% (50-68)	56% (47-65)	58% (49-67)	57% (48-66)
CCyR				
Wszyscy pacjenci	50% (42-58)	50% (42-58)	50% (42-58)	54% (46-61)
Pacjenci oporni na imatynib	44% (35-53)	42% (33-52)	42% (33-52)	48% (39-57)
Większa odpowiedź molekularna^d (%) (95% CI)				
Wszyscy pacjenci	69% (58-79)	70% (59-80)	72% (60-82)	66% (54-76)
Pacjenci oporni na imatynib	72% (58-83)	69% (54-81)	63% (48-76)	64% (50-76)

- ^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).
- ^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): CHR (przewlekła faza CML): Krwinki białe (WBC) $\leq$ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi $< 450000/\text{mm}^3$, 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.
- ^{bc} Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa ($> 0\%$ –35%). Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) (0%–35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.
- ^d Kryteria większej odpowiedzi molekularnej: określona jako współczynnik BCR-ABL/gen kontrolny $< 0,1\%$ oznaczony metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej. Odpowiedź molekularną badano w podgrupie ocenianych pacjentów, u których wystąpił CCyR. CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

Tabela 8: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: Przewlekła faza CML (wyniki po 5 latach)

	100 mg raz na dobę	50 mg dwa razy na dobę ^a	140 mg raz na dobę ^a	70 mg dwa razy na dobę ^a
Bez postępu choroby ^b				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	90% (86-95)	86% (81-92)	88% (82-93)	87% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	88% (82-94)	84% (77-91)	86% (80-93)	85% (78-91)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	80% (73-87)	76% (68-83)	75% (67-82)	76% (68-83)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (68-85)	73% (64-82)	68% (59-78)	72% (63-81)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	51% (41-60)	56% (47-65)	42% (32-52)	52% (44-61)
Pacjenci oporni na imatynib	49% (39-59)	55% (44-65)	33% (21-44)	51% (41-61)
Całkowite przeżycie				
1 rok				
Wszyscy pacjenci	96% (93-99)	96% (93-99)	96% (93-99)	94% (90-98)
Pacjenci oporni na imatynib	94% (90-98)	95% (91-99)	97% (93-100)	92% (87-97)
2 lata				
Wszyscy pacjenci	91% (86-96)	90% (86-95)	94% (90-97)	88% (82-93)
Pacjenci oporni na imatynib	89% (84-95)	89% (83-94)	94% (89-98)	84% (78-91)
5 lat				
Wszyscy pacjenci	78% (72-85)	75% (68-82)	79% (72-86)	73% (66-80)
Pacjenci oporni na imatynib	77% (69-85)	73% (64-81)	76% (66-85)	70% (62-78)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w przewlekłej fazie CML (patrz punkt 4.2).

^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%]), a pacjentów leczonych dazatynibem w dawce 70 mg dwa razy na dobę 88% (95% CI: [81%-95%]).

U pacjentów opornych na imatynib, którzy otrzymali dawkę 100 mg raz na dobę, większą odpowiedź molekularną (ang. major molecular response - MMR) uzyskano u 35% w ciągu 2 lat i 42% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR.

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%. W populacji z nietolerancją otrzymującej dawkę 100 mg raz na dobę, MMR uzyskano u 43% w ciągu 2 lat i 53% w ciągu 5 lat, u wszystkich pacjentów których oceniano pod względem MMR. Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera wszyscy pacjenci nietolerujący imatynibu (100%) utrzymali MCyR przez 1 rok a 92% (95% CI: [80%-100%]) utrzymało MCyR przez 18 miesięcy. Oczekiwany procent PFS w tej grupie wynosił 97% (95% CI: [92%-100%]) w 1. roku i 87% (95% CI: [76%-99%])

w 2. roku oraz 56% (95% CI: [37%-76%]) w 5. roku. Oczekiwany procent całkowitego przeżycia wynosił 100% w 1. roku i 95% (95% CI: [88%-100%]) w 2 roku oraz 82% (95% CI: [70%-94%]) w 5 roku.

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

Dla głównego punktu końcowego określającego skuteczność podawanie raz na dobę miało porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) do podawania dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; z 95% przedziałem ufności [-7,1% - 8,7%]). Procenty odpowiedzi zebrano w Tabeli 9.

Tabela 9: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniach III fazy dotyczących optymalizacji dawkowania: Zaawansowana Faza CML i Ph+ ALL

140 mg raz na dobę					70 mg dwa razy na dobę ^a			
	Faza akceleracji (n= 158)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 75)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 33)	Ph+ALL (n= 40)	Faza akceleracji (n= 159)	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 74)	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 28)	Ph+ALL (n= 44)
MaHR^b	66%	28%	42%	38%	68%	28%	32%	32%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)	(60-75)	(19-40)	(16-52)	(19-48)
CHR^b	47%	17%	21%	33%	52%	18%	14%	25%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)	(44-60)	(10-28)	(4-33)	(13-40)
NEL^b	19%	11%	21%	5%	16%	11%	18%	7%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)	(11-23)	(5-20)	(6-37)	(1-19)
MCyR^c	39%	28%	52%	70%	43%	30%	46%	52%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)	(35-51)	(20-42)	(28-66)	(37-68)
CCyR	32%	17%	39%	50%	33%	23%	43%	39%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)	(26-41)	(14-34)	(25-63)	(24-55)

^a Nie jest to zalecana dawka początkowa produktu SPRYCEL w zaawansowanej fazie CML i Ph+ ALL (patrz punkt 4.2).

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

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

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm³ i < 1000/mm³, lub płytki krwi ≥ 20000/mm³ i ≤ 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 nie osiągnięto mediany MaHR dla żadnej z obu grup. Mediana PFS wynosiła 25 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę. Mediana całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę nie została osiągnięta, a dla grupy otrzymującej 70 mg dwa razy na dobę wynosiła 31 miesięcy.

U pacjentów z mieloblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 8 miesięcy i 9 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 4 miesiące dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia 8 miesięcy dla obu grup. U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 8 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła 5 miesięcy dla obu grup, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła odpowiednio 11 miesięcy i 9 miesięcy.

U pacjentów z Ph+ ALL mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy i 12 miesięcy, odpowiednio w grupie otrzymującej 140 mg raz na dobę i 70 mg dwa razy na dobę; mediana PFS wynosiła, odpowiednio 4 miesiące i 3 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia, odpowiednio 7 miesięcy i 9 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u dzieci.

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań 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 [^{14}C], dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 29% z całości radioaktywnej krążącej w osoczu. Stężenia metabolitów w osoczu oraz ich aktywność oznaczana *in vitro* wskazują, że metabolity nie mogą odgrywać istotnej roli w obserwowanych właściwościach farmakologicznych dazatynibu. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm dazatynibu jest CYP3A4.

Eliminacja

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

Zaburzenie czynności wątroby i nerek

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę dazatynibu po podaniu jednorazowym oceniono u 8 osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, którym podano dawkę 50 mg oraz u 5 osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, którym podawano dawkę 20 mg i porównywano z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami, którym podano dawkę 70 mg dazatynibu. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu do osób z normalną czynnością wątroby średnie wartości C_{max} i AUC dazatynibu, dostosowane do dawki 70 mg, były zmniejszone odpowiednio o 47% i 8%. U osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w

porównaniu do osób z normalną 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 w obrębie szpiku kostnego; podobne zmiany, lecz z mniejszą częstością, obserwowano u małp. Toksyczność dotycząca układu limfatycznego obejmowała u szczurów zmniejszenie liczby limfocytów w węzłach chłonnych, śledzionie oraz grasicy i zmniejszeniu się masy organów limfatycznych. Zmiany dotyczące układu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego były odwracalne i ustępowały po zakończeniu leczenia.

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

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

Nie wykazano mutagenności dazatynibu w badaniach przeprowadzonych *in vitro* na komórkach bakteryjnych (test Ames'a). 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).

Dazatynib nie miał działania rakotwórczego u szczurów narażonych na dawki do 3 mg/kg mc. na dobę, która to dawka powodowała wystąpienie stężenia dazatynibu w osoczu podobnego do obserwowanego klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
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

Blistry Alu/Alu (podzielne 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 blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 30 tabletkami powlekаными.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Tabletki powlekane złożone są z rdzenia pokrytego otoczką, która zapobiega narażeniu personelu medycznego na substancje czynną. Jednakże, w przypadku nieumyślnego zgniecenia lub przełamania tabletki, 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. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1. dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co rok do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNY KARTONK I ETYKIETA NA BUTELKĘ
ZEWNĘTRZNY KARTONIK NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane
Dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletka powlekana
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/004 - 56 tabletek powlekanych (blistry)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 tabletka powlekana (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/001 - 60 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Karton zewnętrzny:
sprycel 20 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 20 mg tabletki
Dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

opakowanie z kalendarzem:

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNY KARTON I ETYKIETA NA BUTELKĘ
ZEWNĘTRZNY KARTONIK NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane
Dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletka powlekana
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/005 - 56 tabletek powlekanych (blistry)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 tabletka powlekana (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/002 - 60 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Karton zewnętrzny:
sprycel 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 50 mg tabletki
Dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

opakowanie z kalendarzem:

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNY KARTON I ETYKIETA NA BUTELKĘ
ZEWNĘTRZNY KARTONIK NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane
Dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletka powlekana
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/006 - 56 tabletek powlekanych (blistry)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 tabletka powlekana (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/003 - 60 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Karton zewnętrzny:
sprycel 70 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 70 mg tabletki
Dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

opakowanie z kalendarzem:

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNY KARTON I ETYKIETA NA BUTELKĘ
ZEWNĘTRZNY KARTONIK NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane
Dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 x 1 tabletka powlekana
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 tabletka powlekana (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/012 - 30 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Karton zewnętrzny:
sprycel 80 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 80 mg tabletki
Dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNY KARTON I ETYKIETA NA BUTELKĘ
ZEWNĘTRZNY KARTONIK NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane
Dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 x 1 tabletka powlekana
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 tabletka powlekana (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/010 - 30 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Karton zewnętrzny:
sprycel 100 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 100 mg tabletki
Dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNY KARTON I ETYKIETA NA BUTELKĘ
ZEWNĘTRZNY KARTONIK NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane
Dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 x 1 tabletka powlekana
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 tabletka powlekana (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/014 - 30 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Karton zewnętrzny:
sprycel 140 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 140 mg tabletki
Dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Dazatynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek SPRYCEL i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SPRYCEL
3. Jak przyjmować lek SPRYCEL
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek SPRYCEL
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek SPRYCEL i w jakim celu się go stosuje

Lek SPRYCEL stosuje się w leczeniu białaczki u dorosłych z przewlekłą białaczką szpikową. Białaczka jest to nowotwór białych krwinek. Białe krwinki w prawidłowych warunkach pomagają organizmowi w zwalczaniu zakażeń. U osób z przewlekłą białaczką szpikową, białe krwinki nazywane granulocytami rozrastają się w sposób niekontrolowany. SPRYCEL hamuje wzrost tych białaczkowych komórek.

Lek SPRYCEL stosuje się także u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia oraz limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz), u których wcześniejsze leczenie okazało się być nieskuteczne. U osób z ostrą białaczką limfoblastyczną białe krwinki nazywane limfocytami namnażają się zbyt szybko oraz żyją zbyt długo. SPRYCEL hamuje wzrost tych białaczkowych komórek.

W razie jakichkolwiek pytań związanych z działaniem leku SPRYCEL lub powodów dlaczego lek ten został przepisany, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SPRYCEL

SPRYCEL jest przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu białaczki.

Kiedy nie przyjmować leku SPRYCEL

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na dazatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Należy poradzić się lekarza, jeśli podejrzewa się możliwość reakcji alergicznej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku SPRYCEL należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- jeśli przyjmowane są **leki rozrzedzające krew** lub zapobiegające powstawaniu zakrzepów (patrz punkt „Inne leki i SPRYCEL”)
- gdy w przeszłości lub obecnie **stwierdzono u pacjenta zaburzenia czynności wątroby lub serca**
- jeśli pojawią się **trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub kaszel** podczas przyjmowania leku SPRYCEL: może to być objawem zastoju płynu w płucach lub w klatce piersiowej (mogą one częściej występować u pacjentów w wieku 65 lat i starszych) lub spowodowane zmianami w naczyniach krwionośnych dostarczających krew do płuc.

Lekarz prowadzący w trakcie leczenia przeprowadzi okresowe kontrole stanu, w celu oceny czy lek SPRYCEL powoduje zamierzony efekt. Podczas przyjmowania leku SPRYCEL będą wykonywane także regularne badania krwi.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku SPRYCEL u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane dotyczące stosowania leku SPRYCEL w tej grupie wiekowej pacjentów są ograniczone.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w wieku powyżej 65 roku życia można stosować lek SPRYCEL w takich samych dawkach jak w przypadku innych dorosłych pacjentów.

Inne leki i SPRYCEL

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek SPRYCEL jest przekształcany głównie w wątrobie. Pewne leki mogą wpływać na działanie leku SPRYCEL, jeśli są stosowane równocześnie.

Nie należy stosować niżej wymienionych leków z lekiem SPRYCEL:

- *ketokonazol, itraconazol* – są to **leki przeciwgrzybicze**
- *erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna* – są to **antybiotyki**
- *rytonawir* – jest to **lek przeciwwirusowy**
- *deksametazon* - jest to **kortykosteroid**
- *fenytoina, karbamazepina, fenobarbital* – są to leki stosowane w **padaczce**
- *ryfampicyna* – jest to lek stosowany w **gruźlicy**
- *famotydyna, omeprazol* – są to leki **blokujące wydzielanie kwasu żołądkowego**
- *ziele dziurawca* – leki pochodzenia roślinnego wydawane bez recepty, stosowane w leczeniu **depresji** i innych schorzeń (znane także pod nazwą *Hypericum perforatum*)

Nie należy przyjmować leków, które zubożniają kwas żołądkowy (takie jak wodorotlenek aluminium lub wodorotlenek magnezu) w ciągu **2 godzin przed lub 2 godzin po zażyciu leku SPRYCEL**.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leków, które rozrzedzają krew lub zapobiegają tworzeniu się zakrzepów.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki, które są w ciąży lub podejrzewają, że mogły zajść w ciążę **powinny powiadomić o tym lekarza. Leku SPRYCEL nie należy podawać kobietom ciężarnym**, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Lekarz przedstawi zagrożenia mogące wystąpić w trakcie przyjmowania leku SPRYCEL w czasie ciąży. Zaleca się, by zarówno mężczyźni jak i kobiety, w trakcie leczenia lekiem SPRYCEL, stosowali skuteczną antykoncepcję.

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią. Podczas przyjmowania leku SPRYCEL nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych takich, jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Nie wiadomo czy lek SPRYCEL ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

SPRYCEL zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek SPRYCEL

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lek SPRYCEL jest przeznaczony dla dorosłych.

Zalecana początkowa dawka leku dla pacjentów w fazie przewlekłej, przewlekłej białaczki szpikowej wynosi 100 mg przyjmowane doustnie raz na dobę.

Zalecana początkowa dawka leku dla pacjentów w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej, lub z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia to 140 mg przyjmowane doustnie raz na dobę.

Tabletki należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia.

W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz może podjąć decyzję o zwiększeniu lub zmniejszeniu dawki, a nawet wstrzymać na krótko leczenie. Aby podać duże lub małe dawki może być konieczne zastosowanie kombinacji tabletek o różnej mocy.

Tabletki mogą być dostępne w postaci opakowań z kalendarzem. Opakowania te złożone są z blistrów z zaznaczonymi dniami tygodnia. Na blistrach umieszczone są strzałki wskazujące, która tabletka powinna być przyjęta w następnej kolejności zgodnie ze stosowanym przez pacjenta schematem dawkowania.

Jak przyjmować SPRYCEL

Tabletki należy połykać w całości. **Nie należy ich rozkruszać.** Można je przyjmować zarówno bez posiłku, jak i z posiłkiem.

Specjalne zalecenia dotyczące postępowania z lekiem SPRYCEL

Jest mało prawdopodobne aby tabletki leku SPRYCEL zostały uszkodzone. Jednak w takim przypadku osoby mające styczność z lekiem SPRYCEL, oprócz pacjenta, powinny stosować rękawice ochronne.

Jak długo należy przyjmować lek SPRYCEL

Lek SPRYCEL należy przyjmować codziennie dopóki lekarz nie zdecyduje, że należy zaprzestać przyjmowania. Należy upewnić się, że lek SPRYCEL przyjmowany jest tak długo, jak zostało to zalecone przez lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku SPRYCEL

Jeśli przypadkowo pacjent przyjął więcej tabletek niż zostało to zalecone, należy **natychmiast** powiadomić o tym lekarza, ponieważ może wymagać opieki medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku SPRYCEL

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wszystkie poniżej wymienione objawy mogą wskazywać na ciężkie działania niepożądane.

- gdy wystąpi **ból w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, kaszel oraz omdlenie**
- gdy wystąpi **niespodziewane krwawienie lub siniaczenie** bez wcześniejszego urazu
- gdy w **wymiotach, stolcu lub moczu będzie obecna krew** lub stolec będzie miał czarne zabarwienie
- gdy pojawią się **objawy infekcji** takie jak gorączka, silne dreszcze

Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów wymienionych powyżej.

Bardzo częste działania niepożądane (występują u więcej niż 1 pacjenta na 10 leczonych)

- **Zakażenia** (w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze)
- **Serce i płuca:** duszność
- **Problemy z trawieniem:** biegunka, nudności lub wymioty
- **Skóra, włosy, oczy, ogólnie:** wysypka skórna, gorączka, puchnięcie rąk lub nóg, bóle głowy, uczucie zmęczenia lub osłabienia, krwawienie
- **Ból:** bóle mięśni, bóle brzucha
- **Badania laboratoryjne mogą wykazywać:** małą liczbę płytek krwi, małą liczbę białych krwinek (neutropenia), niedokrwistość, obecność płynu wokół płuc

Częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 pacjentów na 100 leczonych)

- **Zakażenia:** zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenia górnych dróg oddechowych, ciężkie zakażenie krwi lub tkanek (w tym zakończone zgonem)
- **Serce oraz płuca:** kaszel, kołatanie serca, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenie czynności serca, wysokie ciśnienie krwi, zwiększenie ciśnienia krwi w naczyniach dostarczających ją do płuc.
- **Zaburzenia trawienia:** zaburzenia apetytu, zaburzenia smaku, wzdęty lub powiększony brzuch, zapalenie jelita grubego, zaparcia, zgaga, owrzodzenia jamy ustnej, przyrost masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zapalenie żołądka
- **Skóra, włosy, oczy, objawy ogólne:** mrowienie, swędzenie skóry, suchość skóry, trądzik, zapalenie skóry, szumy w uszach trwające nieprzerwanie, wypadanie włosów, nadmierne pocenie się, zaburzenia widzenia (w tym zamglone i zaburzone widzenie), suchość w oku, krwiaki (siniaki), depresja, bezsenność, nagle zaczerwienienie, zawroty głowy, urazy (stłuczenia), brak łaknienia, senność, uogólnione obrzęki
- **Ból:** bóle stawów, osłabienie mięśni, bóle w klatce piersiowej, bóle rąk i nóg, dreszcze, sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni
- **Badania mogą wykazywać:** obecność płynu wokół serca, obecność płynu w płucach, zaburzenia rytmu serca, zmniejszoną ilość białych krwinek (neutropenia) z gorączką, zmniejszenie ilości wszystkich rodzajów krwinek, krwawienie z przewodu pokarmowego, wysoki poziom kwasu moczowego we krwi

Niezbyt częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000 leczonych)

- **Serce oraz płuca:** zawał serca (w tym zakończony zgonem), zapalenie wyściółki (włóknistego worka) wokół serca, nieregularne bicie serca, ból w klatce piersiowej z powodu braku dopływu krwi do serca (dławica piersiowa), niskie ciśnienie krwi, zwężenie dróg oddechowych, które może powodować trudności w oddychaniu, astma
- **Zaburzenia trawienia:** zapalenie trzustki, choroba wrzodowa, zapalenie przełyku, obrzęk brzucha (brzuszek), rozdarcia skóry kanału odbytu, trudności w przełykaniu, zapalenie pęcherzyka żółciowego, niedrożność dróg żółciowych
- **Skóra, włosy, oczy, objawy ogólne:** reakcje alergiczne, w tym tkliwość na ucisk, czerwone guzki na skórze (rumień guzowaty), lęk, dezorientacja, zmiany nastroju, niższy popęd płciowy,

omdlenie, drżenie, zapalenie oka, które powoduje zaczerwienienie lub ból, choroba skóry charakteryzująca się tkliwością na ucisk, zaczerwienieniem, pojawieniem się wyraźnych tarczerek z nagłym wystąpieniem gorączki i zwiększoną ilością białych krwinek (ostra, obojętnochłonna dermataza z gorączką), wrażliwość na światło, zaburzenia koloru skóry, zapalenie tkanki tłuszczowej pod skórą, owrzodzenie skóry, powstawanie pęcherzy na skórze, zaburzenia w obrębie paznokci, zaburzenia w obrębie dłoni i stóp, niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, powiększenie piersi u mężczyzn, nieregularne miesiączki, ogólne osłabienie i dyskomfort, nietolerancja temperatury

- **Ból:** zapalenie żył, które może powodować zaczerwienienie, bolesność i obrzęk
- **Mózg:** utrata pamięci
- **Badania mogą wykazywać:** nieprawidłowe wyniki badań krwi i możliwe zaburzenia czynności nerek spowodowane przez resztki ginącego nowotworu (zespół rozpadu guza), niski poziom albuminy we krwi, krwawienia do mózgu, nieprawidłowości czynności elektrycznej serca, powiększenie serca, zapalenie wątroby, obecność białka w moczu, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (enzymu obecnego głównie w sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych)

Rzadkie działania niepożądane (występują u 1 do 10 pacjentów na 10000 leczonych)

- **Serce oraz płuca:** powiększenie prawej komory serca, zapalenie mięśnia sercowego, zespół objawów wynikających z zablokowania dopływu krwi do mięśnia sercowego (ostry zespół wieńcowy)
- **Zaburzenia trawienia:** utrata z przewodu pokarmowego niezbędnych składników odżywczych takich jak białka
- **Skóra, włosy, oczy, objawy ogólne:** drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, które może spowodować całkowitą lub częściową utratę wzroku, zaburzenia widzenia, niebiesko-fioletowe plamki na skórze
- **Ból:** zapalenie ścięgna
- **Mózg:** udar mózgu, przemijające wystąpienie zaburzeń neurologicznych spowodowanych brakiem przepływu krwi, porażenie nerwu twarzowego
- **Badania mogą wykazywać:** niedostateczne wytwarzanie krwinek czerwonych

Inne obserwowane działania niepożądane (o nieznanej częstości występowania) to: zapalenie płuc, zmiany w naczyniach krwionośnych dostarczających krew do płuc oraz skrzepy krwi w naczyniach krwionośnych.

W trakcie trwania leczenia lekarz prowadzący będzie sprawdzał, czy nie wystąpiły wymienione działania niepożądane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, **należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.**

5. Jak przechowywać lek SPRYCEL

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie, blistrze lub pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SPRYCEL

- Substancją czynną leku jest dazatynib. Każda powlekana tabletka zawiera 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg lub 140 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).
- Pozostałe składniki to:
 - *Rdzeń tabletki*: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku SPRYCEL”) celuloza mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodu, hydroksypropyloceluloza, stearynian magnezu
 - *Otoczka tabletki*: hypromeloza, dwutlenek tytanu, makrogol 400

Jak wygląda lek SPRYCEL i co zawiera opakowanie

SPRYCEL 20 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, okrągła, z wytłoczonym napisem „BMS” na jednej stronie oraz „527” na drugiej stronie.

SPRYCEL 50 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym napisem „BMS” na jednej stronie oraz „528” na drugiej stronie.

SPRYCEL 70 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, okrągła, z wytłoczonym napisem „BMS” na jednej stronie oraz „524” na drugiej stronie.

SPRYCEL 80 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, trójkątna, z wytłoczonym napisem „BMS 80” na jednej stronie oraz „855” na drugiej stronie.

SPRYCEL 100 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym napisem „BMS 100” na jednej stronie oraz „852” na drugiej stronie.

SPRYCEL 140 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, okrągła, z wytłoczonym napisem „BMS 140” na jednej stronie oraz „857” na drugiej stronie.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg lub 70 mg tabletki powlekane są dostępne w pudełkach tekturowych zawierających 56 tabletek powlekanych w 4 blistrach z kalendarzem po 14 tabletek powlekanych każdy, oraz w pudełkach tekturowych zawierających 60 tabletek powlekanych w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze. Są one również dostępne w butelkach, zamkniętych zakrętką ze specjalnym zabezpieczeniem przed dziećmi, zawierających 60 tabletek powlekanych. Każdy kartonik zawiera jedną butelkę.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg lub 140 mg tabletki powlekane są dostępne w pudełkach tekturowych zawierających 30 tabletek powlekanych w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze. Są one również dostępne w butelkach, zamkniętych zakrętką ze specjalnym zabezpieczeniem przed dziećmi, zawierających 30 tabletek powlekanych. Każdy kartonik zawiera jedną butelkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.