

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dasatinib Sandoz 20 mg
Dasatinib Sandoz 50 mg
Dasatinib Sandoz 70 mg
Dasatinib Sandoz 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg dazatinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 26,2 mg laktózy (ako monohydrát).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg dazatinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 65,6 mg laktózy (ako monohydrát).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 70 mg dazatinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 91,8 mg laktózy (ako monohydrát).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg dazatinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 131,1 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

20 mg filmom obalené tablety

Biela až takmer biela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta s označením "20" na jednej strane a bez označenia na druhej strane, s priemerom 6,1 mm.

50 mg filmom obalené tablety

Biela až takmer biela, bikonvexná, oválna filmom obalená tableta s označením "50" na jednej strane a bez označenia na druhej strane, s rozmermi 10,9 mm x 5,8 mm.

70 mg filmom obalené tablety

Biela až takmer biela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta s označením "70" na jednej strane a bez označenia na druhej strane, s priemerom 8,9 mm.

100 mg filmom obalené tablety

Biela až takmer biela, bikonvexná, oválna filmom obalená tableta s označením "100" na jednej strane a bez označenia na druhej strane, s rozmermi 14,8 mm x 7,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dasatinib Sandoz je indikovaný dospelým pacientom na liečbu:

- novo diagnostikovaných pozitívnych chromozómov Philadelphia (Ph+) chronickej myeloidnej leukémie (chronic myelogenous leukaemia, CML) v chronickej fáze.
- chronickej, akcelerovanej alebo blastickej fázy CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu zahŕňajúcu imatinib.
- akútnej lymfoblastovej leukémie (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) s Ph+ a lymfoidnej blastovej CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu.

Dasatinib Sandoz je indikovaný pediatrickým pacientom na liečbu:

- novo diagnostikovaných Ph+ CML v chronickej fáze (Ph+ CML-CP) alebo Ph+ CML-CP s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu zahŕňajúcu imatinib.
- novo diagnostikovanej s Ph+ ALL v kombinácii s chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou pacientov s leukémiou.

Dávkovanie

Dospelí pacienti

Odporúčaná začiatková dávka v chronickej fáze CML je 100 mg dasatinibu jedenkrát denne.

Odporúčaná začiatková dávka v akcelerovanej, myeloidnej alebo lymfoidnej blastovej fáze (pokročilá fáza) CML alebo Ph+ ALL je 140 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia (Ph+ CML-CP a s Ph+ ALL)

Dávkovanie u detí a dospievajúcich je na základe telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1). Dasatinib sa podáva perorálne jedenkrát denne. Dávka sa má na základe zmien v telesnej hmotnosti prepočítať každé 3 mesiace alebo, ak je to potrebné, častejšie. Tableta sa neodporúča pre pacientov vážiacich menej ako 10 kg; u týchto pacientov sa môže použiť dostupný prášok na perorálnu suspenziu. Zvýšenie alebo zníženie dávky sa odporúča na základe individuálnej reakcie pacienta a znášateľnosti. U detí vo veku do 1 roka nie sú žiadne skúsenosti s liečbou Dasatinibom Sandoz.

Odporúčané začiatkové denné dávkovanie tabliet Dasatinibu Sandoz pre pediatrických pacientov je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Dávkovanie tabliet Dasatinibu Sandoz pre pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP alebo s Ph+ ALL

Telesná hmotnosť (kg) ^a	Denná dávka (mg)
10 až menej ako 20 kg	40 mg
20 až menej ako 30 kg	60 mg
30 až menej ako 45 kg	70 mg
minimálne 45 g	100 mg

^a Tableta sa neodporúča pre pacientov vážiacich menej ako 10 kg; u týchto pacientov sa má použiť prášok na perorálnu suspenziu.

Dĺžka liečby

V klinických štúdiách s dospelými s Ph+ CML-CP, akcelerovanou, myeloidnou alebo lymfoidnou blastovou fázou (pokročilou fázou) CML, alebo s Ph+ ALL a s pediatrickými pacientmi s Ph+ CML-CP sa v liečbe dasatinibom pokračovalo až do progresie ochorenia alebo až dovtedy, kým u pacienta

nevnikla intolerancia. Účinok ukončenia liečby na dlhodobý výsledok ochorenia po dosiahnutí cytogenetickej alebo molekulárnej odpovede [vrátane úplnej cytogenetickej odpovede (complete cytogenetic response, CCyR), veľkej molekulárnej odpovede (major molecular response, MMR) a MR4.5] sa neskúmal.

V klinických štúdiách sa liečba dasatinibom u pediatrických pacientov s Ph+ ALL podávala nepretržite, pridala sa k za sebou idúcim blokom základnej chemoterapie s maximálnym trvaním dvoch rokov. U pacientov, ktorí podstúpia následnú transplantáciu kmeňových buniek, sa dasatinib môže podávať počas ďalšieho roka po transplantácii.

Na dosiahnutie odporúčanej dávky je Dasatinib Sandoz dostupný ako 20 mg, 50 mg, 70 mg a 100 mg filmom obalené tablety. Zvýšenie alebo zníženie dávky sa odporúča na základe pacientovej odpovede a znášanlivosti.

Zvyšovanie dávky

V klinických štúdiách u dospelých pacientov s CML a Ph+ ALL bolo zvýšenie dávky na 140 mg jedenkrát denne (chronická fáza CML) alebo 180 mg jedenkrát denne (pokročilá fáza CML alebo Ph+ ALL) povolené u pacientov, ktorí nedosiahli hematologickú alebo cytogenetickú odpoveď pri odporúčanej začiatkovej dávke.

U pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP, ktorí tolerovali liečbu a ktorí nedosiahli hematologickú, cytogenetickú a molekulárnu odpoveď pri odporúčaných časových intervaloch sa podľa súčasných liečebných postupov odporúčajú nasledovné zvyšovania dávky uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Zvyšovanie dávky u pediatrických pacientov Ph+ CML-CP

	Dávka (maximálna dávka na deň)	
	Začiatková dávka	Zvýšenie
Tablety	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

U pediatrických pacientov s Ph+ ALL sa neodporúča zvyšovanie dávky, pretože dasatinib sa u týchto pacientov podáva v kombinácii s chemoterapiou.

Úprava dávky kvôli nežiaducim reakciám

Myelosupresia

V klinických štúdiách sa myelosupresia zvládala prerušením dávky, redukciou dávky alebo ukončením skúšanej liečby. Transfúzia trombocytov a transfúzia erytrocytov sa použila v prípade potreby.

U pacientov s rezistentnou myelosupresiou sa použil hematopoetický rastový faktor.

Odporúčania pre úpravy dávok u dospelých sú zhrnuté v **Tabuľke 3** a u pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP v tabuľke 4. Pokyny pre pediatrických pacientov s Ph+ ALL liečených v kombinácii s chemoterapiou sú v osobitnom odseku po tabuľkách.

Tabuľka 3: Úprava dávky pri neutropénii a trombocytopénii u dospelých

Dospelí s chronickou fázou CML (začiatková dávka 100 mg jedenkrát denne)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prerušte liečbu až dovtedy, kým nebude ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 50 x 10⁹/l. 2. Pokračujte v liečbe pôvodnou začiatkovou dávkou. 3. Ak bude počet trombocytov < 25 x 10⁹/l a/alebo ak dôjde k opakovanému poklesu ANC < 0,5 x 10⁹/l trvajúcemu dlhšie ako 7 dní, zopakujte krok 1 a pokračujte v liečbe zníženou dávkou 80 mg jedenkrát denne v druhej epizóde. V tretej epizóde,
--	--	--

		dávku ďalej znížte na 50 mg jedenkrát denne (u novo diagnostikovaných pacientov) alebo podávanie ukončíte (u pacientov rezistentných alebo netolerujúcich predošlú liečbu zahŕňajúcu imatinib).
Dospelí s akcelerovanou a blastickou fázou CML a Ph+ ALL (začiatková dávka 140 mg jedenkrát denne)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Overte si, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, prerušte liečbu až dotedy, kým nebude ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 20 x 10⁹/l a pokračujte pôvodnou začiatkovou dávkou. 3. Ak dôjde k opakovanej cytopénii, zopakujte krok 1 a pokračujte v liečbe zníženou dávkou 100 mg jedenkrát denne (druhá epizóda) alebo 80 mg jedenkrát denne (tretia epizóda). 4. Ak cytopénia súvisí s leukémiou, zvážte zvýšenie dávky na 180 mg jedenkrát denne.

ANC (absolute neutrophil count, absolútny počet neutrofilov)

Tabuľka 4: Úprava dávkovania počas neutropénie a trombocytopenie u pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP

1. Ak cytopénia pretrváva dlhšie ako 3 týždne, preverte, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene).	Dávka (maximálna dávka na deň)			
		Pôvodná začiatková dávka	Zníženie dávky o jednu úroveň	Zníženie dávky o dve úrovne
2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, prerušte liečbu až dotedy, kým nebude ANC ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l a pokračujte s pôvodnou začiatkovou dávkou alebo so zníženou dávkou.	Tablety	40 mg 60 mg 70 mg 100 mg	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg	* 20 mg 50 mg 70 mg
3. Ak dôjde k opakovanej cytopénii, zopakujte punkciu/biopsiu kostnej drene a pokračujte v liečbe so zníženou dávkou.				

ANC: absolútny počet neutrofilov

*nižšia dávka v tablete nie je dostupná

Ak sa u pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP opakovane vyskytne neutropénia alebo trombocytopenia ≥ 3. stupňa počas kompletnej hematologickej odpovede (complete hematologic response, CHR), liečba dasatinibom sa má prerušiť a potom sa môže v liečbe pokračovať so zníženou dávkou. Dočasné zníženia dávok na stredne závažné stupne cytopénie a odpoved' ochorenia sa majú vykonať podľa potreby.

U pediatrických pacientov s Ph+ ALL sa neodporúča žiadna úprava dávky v prípadoch hematologických toxicít 1. až 4. stupňa. Ak neutropénia a/alebo trombocytopenia majú za následok oddialenie nasledujúceho bloku liečby o dlhšie ako 14 dní, liečba dasatinibom sa má prerušiť a má pokračovať s rovnakou hladinou dávky po začatí nasledujúceho bloku liečby. Ak neutropénia a/alebo

trombocytopenia pretrvávajú a nasledujúci blok liečby sa oddiali o ďalších 7 dní, má sa vykonať vyhodnotenie kostnej drene na posúdenie celularity a percenta blastov. Ak je celularita kostnej drene < 10%, liečba dazatinibom sa má prerušiť až do ANC > 500/ μ l ($0,5 \times 10^9/l$), pri ktorom možno čas liečby obnoviť s úplnou dávkou. Ak je celularita kostnej drene > 10 %, možno zvážiť obnovenie liečby dazatinibom.

Nehematologické nežiaduce reakcie

Ak počas liečby dazatinibom vznikne stredne závažná nehematologická nežiaduca reakcia 2. stupňa, liečba sa má prerušiť až do vymiznutia tejto nežiaducej reakcie alebo návratu k pôvodným hodnotám. Má sa pokračovať s rovnakou dávkou, ak ide o prvý výskyt a dávka sa má znížiť, ak ide o opakujúcu sa nežiaducu reakciu. Ak počas liečby dazatinibom vznikne závažná nehematologická nežiaduca reakcia 3. alebo 4. stupňa, liečba sa musí prerušiť až do vymiznutia tejto nežiaducej reakcie. Potom sa môže v liečbe pokračovať s použitím redukovanej dávky v závislosti od začiatkovej závažnosti nežiaducej reakcie. U pacientov s chronickou fázou CML, ktorí dostávali dávku 100 mg jedenkrát denne sa odporúča dávku znížiť na 80 mg jedenkrát denne, v prípade potreby ďalej znížiť z 80 mg jedenkrát denne na 50 mg jedenkrát denne. U pacientov s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL, ktorí dostávali dávku 140 mg jedenkrát denne sa odporúča dávku znížiť na 100 mg jedenkrát denne, v prípade potreby ďalej znížiť zo 100 mg jedenkrát denne na 50 mg jedenkrát denne. U pediatrických pacientov s CML-CP s nehematologickými nežiaducimi reakciami sa má postupovať podľa odporúčaní na zníženie dávky pre hematologické nežiaduce reakcie, ktoré sú opísané vyššie. U pediatrických pacientov s Ph+ ALL s nehematologickými nežiaducimi reakciami, sa má v prípade potreby znížiť dávka o jednu úroveň podľa odporúčaní na zníženie dávky pre hematologické nežiaduce reakcie, ktoré sú opísané vyššie.

Pleurálny výpotok

Ak je diagnostikovaný pleurálny výpotok, liečba dazatinibom sa má prerušiť, až kým bude pacient vyšetrený, asymptomatický alebo sa vráti k pôvodným hodnotám. Ak sa udalosť nezlepší približne počas jedného týždňa, má sa zvážiť postup s použitím diuretík alebo kortikosteroidov alebo oboch súbežne (pozri časti 4.4 a 4.8). Po vyjasnení prvej udalosti sa má zvážiť opätovné nasadenie dazatinibu v dávke na rovnakej úrovni. Po vyjasnení nasledujúcej udalosti sa má opätovne nasadiť dazatinib v zníženej dávke o jednu úroveň. Po vyjasnení závažnej udalosti (stupeň 3. alebo 4.), môže liečba, ak je to vhodné, pokračovať so zníženou dávkou v závislosti od začiatkovej závažnosti nežiaducej reakcie.

Zníženie dávky pri súbežnom používaní silných inhibítorov CYP3A4

Súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP3A4 a grapefruitového džúsu s Dasatinibom Sandoz sa má vyhnúť (pozri časť 4.5). Ak je to možné, má sa vybrať alternatívna súbežná liečba bez alebo s minimálnym potenciálom enzýmovej inhibície. Ak sa Dasatinib Sandoz musí podávať so silným inhibítorom CYP3A4, zvážte zníženie dávky na:

- 40 mg denne u pacientov užívajúcich 140 mg tabletu denne.
- 20 mg denne u pacientov užívajúcich 100 mg tabletu denne.
- 20 mg denne u pacientov užívajúcich 70 mg tabletu denne.

U pacientov užívajúcich dasatinib 60 mg alebo 40 mg denne, zvážte prerušenie podávania Dasatinibu Sandoz pokým sa neukončí liečba inhibítorom CYP3A4 alebo prestavenie na nižšiu dávku. Pred opätovným začatím podávania dazatinibu ponechajte po ukončení podávania inhibítora obdobie vyplavenia liečiva („washout“) približne 1 týždeň.

Predpokladá sa, že tieto znížené dávky dazatinibu upravia plochu pod krivkou (AUC, area under the curve) na rozsah pozorovaný bez inhibítorov CYP3A4; klinické údaje s týmito úpravami dávok u pacientov, ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4 však nie sú dostupné. Ak po znížení dávky dazatinib nie je tolerovaný, buď ukončíte liečbu silným inhibítorom CYP3A4 alebo prerušte liečbu dazatinibom pokým sa neukončí liečba inhibítorom. Pred zvýšením dávky dazatinibu ponechajte po ukončení podávania inhibítora obdobie vyplavenia liečiva („washout“) približne 1 týždeň.

Osobitné populácie

Starší ľudia

U týchto pacientov sa nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely súvisiace s vekom. U starších ľudí nie je potrebné osobitné odporúčanie dávkovania.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s ľahkou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene môžu dostávať odporúčanú začiatočnú dávku. Dazatinib sa však musí používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie s dazatinibom u pacientov so zníženou funkciou obličiek (zo štúdie u pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML boli vylúčení pacienti s koncentráciou kreatinínu v sére > 3-násobok hornej hranice normálneho rozpätia a zo štúdií u pacientov s chronickou fázou CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom boli vylúčení pacienti s koncentráciou kreatinínu v sére > 1,5-násobok hornej hranice normálneho rozpätia). Vzhľadom na to, že renálny klírens dazatinibu a jeho metabolitov je < 4 %, u pacientov s renálnou insuficienciou sa neočakáva pokles celkového telesného klírnsu.

Spôsob podávania

Dasatinib Sandoz sa musí podávať perorálne.

Filmom obalené tablety sa nesmú drviť, lámať ani žuť, aby sa minimalizovalo riziko dermálnej expozície, musia sa prehltnúť vcelku. Filmom obalené tablety sa nesmú rozpúšťať, pretože expozícia u pacientov užívajúcich rozpustenú tabletu je nižšia ako u tých, ktorí prehltávajú celú tabletu. Dazatinib prášok na perorálnu suspenziu je dostupný aj pre pediatrických pacientov s Ph⁺ CML-CP a s Ph⁺ ALL a dospelých pacientov s CML-CP, ktorí nevedia tablety prehltávať. Dasatinib Sandoz sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla a má sa užívať dôsledne buď ráno alebo večer (pozri časť 5.2). Dasatinib Sandoz sa nesmie užívať s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Klinicky významné interakcie

Dazatinib je substrátom a inhibítorom cytochrómu P450 (CYP) 3A4. Z tohto dôvodu existuje možnosť interakcie s inými súbežne podávanými liekmi, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP3A4 alebo ktoré modulujú aktivitu CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dazatinibu a liekov alebo látok, ktoré silne inhibujú CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, erytromycín, klaritromycín, ritonavir, telitromycín, grapefruitový džús) môže zvýšiť expozíciu dazatinibu. Z tohto dôvodu sa u pacientov liečených dazatinibom neodporúča súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dazatinibu a liekov, ktoré indukujú CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital alebo rastlinné lieky obsahujúce *Hypericum perforatum*, známy aj ako Lubovník bodkovaný), môže značne znížiť expozíciu dazatinibu, a tým prípadne zvýšiť riziko zlyhania liečby. Preto sa u pacientov liečených dazatinibom má zvoliť súbežné podávanie alternatívnych liekov s menším potenciálom pre indukciu CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dazatinibu a substrátu CYP3A4 môže zvýšiť expozíciu substrátu CYP3A4. Z tohto dôvodu je potrebná opatrnosť, ak sa dazatinib podáva súbežne so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom, ako sú astemizol, terfenadín, cisaprid, pimozid, chinidín, bepridil alebo námeľové alkaloidy (ergotamín, dihydroergotamín) (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dazatinibu a histamínového-2 (H₂) antagonistu (napr. famotidínu), inhibítora protónovej pumpy (napr. omeprazolu) alebo hydroxidu hlinitého/hydroxidu horečnatého môže znížiť expozíciu dazatinibu. Preto sa H₂-antagonisty a inhibítory protónovej pumpy neodporúčajú a lieky s

obsahom hydroxidu hlinitého/hydroxidu horečnatého sa majú podať 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po podaní dazatinibu (pozri časť 4.5).

Osobitné populácie

Na základe záverov farmakokinetickej štúdie s jednorazovou dávkou, pacienti s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene môžu dostávať odporúčanú začiatočnú dávku (pozri časť 5.2). Z dôvodu obmedzení klinickej štúdie sa odporúča opatrnosť pri podávaní dazatinibu pacientom s poruchou funkcie pečene .

Významné nežiaduce reakcie

Myelosupresia

Liečba dazatinibom sa spája s anémiou, neutropéniou a trombocytopéniou. Ich výskyt je skorší a častejší u pacientov v pokročilej fáze CML alebo s Ph+ ALL ako u pacientov v chronickej fáze CML. U dospelých pacientov s pokročilou fázou CML alebo s Ph+ ALL liečených dazatinibom v monoterapii sa kontrola kompletného krvného obrazu (complete blood counts, CBC) musí vykonávať raz za týždeň počas prvých 2 mesiacov a potom raz za mesiac alebo ak je to klinicky indikované. U dospelých a pediatrických pacientov s chronickou fázou CML sa kontrola kompletného krvného obrazu musí vykonávať raz za 2 týždne počas 12 týždňov, potom raz za 3 mesiace alebo ak je to klinicky indikované . U pediatrických pacientov s Ph+ ALL liečených dazatinibom v kombinácii s chemoterapiou sa má kontrola CBCs vykonať pred začatím každého bloku chemoterapie a ak je to klinicky indikované. Počas konsolidačných blokov chemoterapie, sa má kontrola CBCs vykonať každé 2 dni až do zotavenia (pozri časti 4.2 a 4.8). Myelosupresia je spravidla reverzibilná a zvyčajne je zvládnuteľná dočasným prerušením liečby dazatinibom alebo znížením dávky. Myelosupresia je obvykle reverzibilná a zvyčajne bola zvládnutá dočasným vysadením dazatinibu alebo redukciou dávky.

Krvácanie

U pacientov s chronickou fázou CML (n=548) malo 5 pacientov (1 %) užívajúcich dazatinib krvácanie 3. alebo 4. stupňa. V klinických štúdiách s pacientmi s pokročilou fázou CML alebo Ph+ALL, ktorí užívali odporúčanú dávku dazatinibu (n=304) sa u 1 % pacientov vyskytlo ťažké krvácanie do centrálného nervového systému (CNS). Jeden prípad bol smrteľný a spájal sa s trombocytopéniou 4. stupňa podľa Všeobecných kritérií toxicity (Common Toxicity Criteria, CTC). Gastrointestinálne krvácanie 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u 6 % pacientov s pokročilou fázou CML a obvykle si vyžadovalo prerušenie liečby a podanie transfúzií. Krvácanie iného druhu 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u 2 % pacientov s pokročilou fázou CML. Väčšina nežiaducich reakcií spojených s krvácaním u týchto pacientov zvyčajne súvisela s trombocytopéniou 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.8). Okrem toho hodnotenia krvných doštičiek *in vitro* a *in vivo* poukázali na to, že liečba dazatinibom reverzibilne ovplyvňuje aktiváciu krvných doštičiek.

Opatrnosť je potrebná, ak sa u pacientov vyžaduje užívanie liekov, ktoré potláčajú funkciu krvných doštičiek alebo antikoagulancií.

Retencia tekutín

Používanie dazatinibu sa spája s retenciou tekutín. V klinickej štúdií fázy III u pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, sa hlásila retencia tekutín 3. alebo 4. stupňa u 13 pacientov (5 %) v skupine liečenej dazatinibom a u 2 pacientov (1 %) v skupine liečenej imatinibom po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania (pozri časť 4.8). Zo všetkých pacientov s chronickou fázou CML liečených dazatinibom sa u 32 pacientov (6 %), ktorí dostávali dazatinib v odporúčanej dávke (n=548) vyskytla závažná retencia tekutín. V klinických štúdiách s pacientmi s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL, ktorí dostávali dazatinib v odporúčanej dávke (n=304) sa hlásila retencia tekutín 3. alebo 4. stupňa u 8 % pacientov, zahŕňajúca pleurálny výpotok 3. alebo 4. stupňa hlásený u 7 % pacientov a perikardiálny výpotok 3. alebo 4. stupňa hlásený u 1 % pacientov. U týchto pacientov sa hlásil pľúcny edém 3. alebo 4. stupňa a pľúcna hypertenzia 3. alebo 4. stupňa u 1 % pacientov.

Pacienti, u ktorých vzniknú príznaky svedčiace o pleurálnom výpotku, ako je dyspnoe alebo suchý kašeľ, musia byť vyšetrení pomocou röntgenu hrudníka. Pleurálny výpotok 3. alebo 4. stupňa si môže

vyžadovať torakocentézu a oxygenoterapiu. Nežiaduce reakcie retencie tekutín boli zvyčajne zvládnuté pomocou podporných opatrení zahŕňajúcich podávanie diuretík a krátkodobé podávanie steroidov (pozri časti 4.2 a 4.8). U pacientov vo veku 65 rokov a starších je viac pravdepodobný výskyt pleurálneho výpotku, dyspnoe, kašľa, perikardiálneho výpotku a kongestívneho zlyhávania srdca než u mladších pacientov, a preto majú byť starostlivo sledovaní. U pacientov s prítomnosťou pleurálneho výpotku sa hlásili aj prípady chylotoraxu (pozri časť 4.8).

Plúcna arteriálna hypertenzia (PAH)

PAH (prekapilárna plúcna arteriálna hypertenzia potvrdená pravostrannou katetrizáciou srdca) sa hlásila v súvislosti s liečbou dazatinibom (pozri časť 4.8). V týchto prípadoch sa hlásila PAH po začatí liečby dazatinibom, a to po viac ako jednom roku liečby.

Pacienti majú byť vyšetrení kvôli prejavom a príznakom základného kardiopulmonálneho ochorenia pred začatím liečby dazatinibom. Na začiatku liečby sa má vykonať echokardiografia u každého pacienta s prítomnými príznakmi srdcového ochorenia a má sa zväziť u pacientov s rizikovými faktormi srdcového alebo pľúcneho ochorenia. Pacienti, u ktorých sa po začatí liečby vyvinie dyspnoe a únava, majú byť vyšetrení na vylúčenie bežných etiológií zahŕňajúce pleurálny výpotok, pľúcny edém, anémiu alebo pľúcnu infiltráciu. V súlade s odporúčaniami manažmentu nehematologických nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2) sa má dávka dazatinibu znížiť alebo sa má liečba prerušiť počas tohto vyšetrenia. Ak sa nenájde vysvetlenie alebo ak po znížení dávky alebo prerušení liečby nedôjde k žiadnemu zlepšeniu, má sa uvažovať o diagnóze PAH. Diagnostický prístup sa má riadiť štandardnými postupmi. Ak sa potvrdí PAH, liečba dazatinibom sa má trvale ukončiť. Monitorovanie sa má vykonávať podľa štandardných postupov. Zlepšenie hemodynamických a klinických parametrov sa pozorovalo u pacientov liečených dazatinibom s PAH po ukončení liečby dazatinibom.

Predĺženie QT intervalu

Údaje *in vitro* svedčia o tom, že dazatinib môže predĺžiť repolarizáciu srdcových komôr (QT interval) (pozri časť 5.3). Z 258 pacientov liečených dazatinibom a z 258 pacientov liečených imatinibom s minimálne 60-mesačným následným sledovaním v štúdií fázy III s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, 1 pacient (<1 %) v každej skupine mal predĺžený QTc ako nežiaducu reakciu. Medián zmien vo QTcF podľa východiskových hodnôt bol 3,0 ms u pacientov liečených dazatinibom v porovnaní s 8,2 ms u pacientov liečených imatinibom. Jeden pacient (< 1 %) v každej skupine mal QTcF > 500 ms. U 865 pacientov s leukémiou liečených dazatinibom v klinických štúdiách fázy II boli priemerné zmeny od východiskových hodnôt QTc intervalu s korekciou podľa metódy Fridericia (QTcF) 4 – 6 ms; horné 95 % intervaly spoľahlivosti pre všetky priemerné zmeny od východiskových hodnôt boli < 7 ms (pozri časť 4.8).

Z 2182 pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom, ktorí užívali dazatinib v klinických štúdiách malo 15 (1 %) predĺženie QTc hlásené ako nežiaduci účinok. Dvadsaťjeden z týchto pacientov (< 1 %) malo QTcF > 500 ms.

Dazatinib sa musí podávať opatrne pacientom, u ktorých došlo alebo u ktorých môže dôjsť k predĺženiu QTc. Toto zahŕňa pacientov s hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou, pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT, pacientov užívajúcich antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT a pacientov liečených vysokými kumulatívnymi dávkami antracyklínu. Hypokaliémia alebo hypomagneziémia sa majú pred podaním dazatinibu upraviť.

Nežiaduce reakcie na srdce

Dazatinib sa skúmal v randomizovanej klinickej štúdií s 519 pacientmi s novo diagnostikovanou CML v chronickej fáze, ktorá zahŕňala pacientov s predošlými srdcovými ochoreniami. Nežiaduce reakcie na srdce z kongestívneho srdcového zlyhávania/srdcovej dysfunkcie, perikardiálneho výpotku, arytmií, palpitácií, predĺženie QT intervalu a infarkt myokardu (vrátane úmrtia) sa hlásili u pacientov užívajúcich dazatinib. Nežiaduce srdcové udalosti boli častejšie u pacientov s rizikovými faktormi alebo so srdcovým ochorením v anamnéze. Pacienti s rizikovými faktormi (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes) alebo srdcovým ochorením v anamnéze (napr. predošlá perkutánna koronárna intervencia, dokázané ochorenie koronárnych artérií) majú byť starostlivo sledovaní pre klinické prejavy alebo príznaky zhodné so srdcovou dysfunkciou, ako je bolesť na hrudníku, ťažkosti pri dýchaní a potenie.

Ak sa tieto klinické prejavy alebo príznaky vyvinú, lekárom sa odporúča prerušiť podávanie dazatinibu a zvážiť potrebu alternatívnej liečby špecifickej pre CML. Po vyhodnotení má byť pred obnovením liečby dazatinibom vykonané funkčné posúdenie. Dazatinib môže byť znovu nasadený v pôvodnej dávke pri miernych/stredne závažných nežiaducich reakciách (≤ 2 . stupeň) a môže pokračovať na úrovni redukovanej dávky pri závažných nežiaducich reakciách (≥ 3 . stupeň) (pozri časť 4.2). Pacienti pokračujúci v liečbe majú byť pravidelne monitorovaní.

Pacienti s nekontrolovaným alebo závažným kardiovaskulárnym ochorením neboli zaradení do klinických štúdií.

Trombotická mikroangiopatia (TMA)

Inhibítory BCR-ABL-tyrozínkinázy sa spájali so vznikom trombotickej mikroangiopatie (TMA), čo zahŕňa hlásenia jednotlivých prípadov hlásených pre dazatinib (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta, ktorý užíva dazatinib, spájajú laboratórne alebo klinické nálezy s výskytom TMA, liečba dazatinibom sa má prerušiť a má sa vykonať dôkladné vyhodnotenie TMA vrátane aktivity ADAMTS13 a stanovenia protilátok proti ADAMTS13. Ak sú zvýšené protilátky proti ADAMTS13 v kombinácii s nízkou aktivitou ADAMTS13, v liečbe dazatinibom sa nesmie pokračovať.

Reaktivácia hepatitídy B

Reaktivácia hepatitídy B u pacientov, ktorí sú chronickými prenášačmi tohto vírusu, sa vyskytla v prípade, že títo pacienti užívali inhibítory BCR-ABL-tyrozínkinázy. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie.

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby dazatinibom. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby je potrebné konzultovať s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu dazatinibom, majú byť pozorne sledovaní pre prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Účinky na rast a vývoj u pediatrických pacientov

V pediatrických klinických skúšaniach s dazatinibom s pediatrickými pacientmi s Ph⁺ CML-CP rezistentnými/intolerantnými na imatinib a s predtým neliečenými pediatrickými pacientmi s Ph⁺ CML-CP po minimálne 2 rokoch liečby sa hlásili nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou spojené s rastom kostí a vývojom u 6 (4,6 %) pacientov, jedna z nich bola závažnej intenzity (spomalenie rastu 3. stupňa). Týchto 6 hlásení zahŕňalo hlásenia oneskorenej fúzie epifýz, osteopéniu, spomalenie rastu a gynekomastiu (pozri časť 5.1). Tieto výsledky je ťažké interpretovať v kontexte chronických ochorení, ako je CML a je potrebné dlhodobé následné sledovanie.

V pediatrických skúšaniach s dazatinibom v kombinácii s chemoterapiou sa u novo diagnostikovaných pediatrických pacientov s Ph⁺ ALL po maximálne 2 rokoch liečby hlásili nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou spájajúce sa s rastom kostí a vývojom u 1 (0,6 %) pacienta. Tento prípad bola osteopéniia 1. stupňa.

V klinických skúšaniach sa u pediatrických pacientov liečených dazatinibom pozorovalo spomalenie rastu (pozri časť 4.8). Po maximálne 2 rokoch liečby sa pozoroval klesajúci trend v očakávanej výške v rovnakej miere ako pri použití samotnej chemoterapie, bez ovplyvnenia očakávanej telesnej hmotnosti a BMI a bez spojitosti s hormonálnymi abnormalitami alebo inými laboratórnymi parametrami. U pediatrických pacientov sa odporúča sledovanie rastu a vývoja kostí.

Dasatinib Sandoz obsahuje laktózu a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie dazatinibu

Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že dazatinib je substrátom CYP3A4. Súbežné užívanie dazatinibu a liekov alebo látok, ktoré silne inhibujú CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, erytromycín, klaritromycín, ritonavir, telitromycín, grapefruitový džús) môže zvýšiť expozíciu dazatinibu. Preto sa u pacientov liečených dazatinibom neodporúča systémové podávanie silného inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.2).

V klinicky relevantných koncentráciách sa približne 96 % dazatinibu viaže na plazmatické proteíny na základe *in vitro* experimentov. Neboli vykonané štúdie hodnotiace interakcie dazatinibu s inými liekmi viažucimi sa na proteíny. Potenciál pre zámenu a jej klinická dôležitosť nie je známa.

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie dazatinibu

Keď sa dazatinib podával počas 8 dní večer so 600 mg rifampicínu, silným induktorom CYP3A4, hodnota AUC dazatinibu sa znížila o 82 %. Iné lieky, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo rastlinné lieky obsahujúce *Hypericum perforatum*, známy aj ako Ľubovník bodkovaný), môžu tiež zvýšiť metabolizmus a znížiť plazmatické koncentrácie dazatinibu. Z tohto dôvodu sa neodporúča súbežné užívanie silných induktorov CYP3A4 s dazatinibom. U pacientov, u ktorých je indikovaný rifampicín alebo iné induktory CYP3A4, sa majú použiť alternatívne lieky s menším potenciálom pre enzýmovú indukciu. Súbežné používanie dexametazónu, slabého induktora CYP3A4, s dazatinibom je dovolené; predpokladá sa, že AUC dazatinibu sa pri súbežnom používaní s dexametazónom zníži približne o 25 %, čo pravdepodobne nebude klinicky významné.

Antagonisty H₂-histamínového receptora a inhibítory protónovej pumpy

Dlhodobá supresia sekrécie žalúdočnej kyseliny spôsobená H₂-antagonistami alebo inhibítormi protónovej pumpy (napr. famotidínom a omeprazolom) pravdepodobne zníži expozíciu dazatinibu. V štúdiu jednorazovej dávky u zdravých jedincov podanie famotidínu 10 hodín pred jednorazovou dávkou dazatinibu znížilo expozíciu dazatinibu o 61 %. V štúdiu so 14 zdravými dobrovoľníkmi pri podaní jednorazovej 100 mg dávky dazatinibu 22 hodín počas štvrtého dňa, 40 mg dávka omeprazolu znížila v rovnovážnom stave hodnotu AUC dazatinibu o 43 % a hodnotu C_{max} dazatinibu o 42 %. U pacientov liečených dazatinibom sa má namiesto H₂-antagonistov alebo inhibítorov protónovej pumpy zvážiť použitie antacid (pozri časť 4.4).

Antacidá

Predklinické údaje potvrdzujú, že rozpustnosť dazatinibu závisí od pH. U zdravých jedincov súbežné užívanie antacid obsahujúcich hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý s dazatinibom znížilo hodnotu AUC jednorazovej dávky dazatinibu o 55 % a C_{max} o 58 %. Keď však boli antacidá podané 2 hodiny pred jednorazovou dávkou dazatinibu, nepozorovali sa žiadne významné zmeny v koncentrácii ani expozícii dazatinibu. Z tohto dôvodu sa antacidá môžu podať do 2 hodín pred alebo 2 hodiny po podaní dazatinibu (pozri časť 4.4).

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže dazatinib ovplyvniť

Súbežné užívanie dazatinibu a substrátu CYP3A4 môže zvýšiť expozíciu substrátu CYP3A4. V štúdiu so zdravými jedincami jednorazová 100 mg dávka dazatinibu zvýšila hodnotu AUC simvastatínu, známeho substrátu CYP3A4, o 20 % a hodnotu C_{max} simvastatínu o 37 %. Nie je možné vylúčiť, že účinok je väčší po viacnásobných dávkach dazatinibu. Z tohto dôvodu sa substráty CYP3A4, o ktorých je známe, že majú úzky terapeutický index (napr. astemizol, terfenadín, cisaprid, pimozid, chinidín, bepridil alebo námeľové alkaloidy [ergotamín, dihydroergotamín]), majú podávať opatrne u pacientov liečených dazatinibom (pozri časť 4.4).

In vitro údaje indikujú potenciálne riziko interakcie s CYP2C8 substrátmi ako sú glitazóny.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Sexuálne aktívni muži aj ženy vo fertilnom veku majú počas liečby používať účinnú metódu antikoncepcie.

Gravidita

Na základe skúseností u ľudí sa predpokladá, že dazatinib spôsobuje vrodené malformácie vrátane defektov neurálnej trubice a má škodlivé farmakologické účinky na plod, ak sa podáva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dasatinib Sandoz sa nemá používať počas gravidity, ak si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu dazatinibom. Ak sa Dasatinib Sandoz použije počas gravidity, pacientka musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Existujú nedostatočné/obmedzené informácie o vylučovaní dazatinibu do materského mlieka u ľudí alebo zvierat. Fyzikálno-chemické a dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje o dazatinibe poukazujú na vylučovanie do materského mlieka a nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Počas liečby Dasatinibom Sandoz sa musí dojčenie prerušiť.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebola fertilita samcov a samíc potkanov ovplyvnená liečbou dazatinibom (pozri časť 5.3). Lekári a iní zdravotnícki pracovníci majú prekonzultovať s mužmi primeraného veku možné účinky dazatinibu na fertilitu a táto konzultácia môže zahŕňať zváženie konzervácie spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dazatinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti musia byť informovaní, že počas liečby dazatinibom môžu mať nežiaduce reakcie, ako je závrat alebo rozmazané videnie. Z tohto dôvodu sa im pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov má odporučiť opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

Údaje opísané nižšie vyjadrujú expozíciu dazatinibu ako liečby jedným liečivom pri všetkých dávkach testovaných v klinických štúdiách (N=2900) zahŕňajúcich 324 dospelých pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, 2388 dospelých pacientov rezistentných alebo intolerantných na imatinib s chronickou alebo s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL a 188 pediatrických pacientov.

U 2712 dospelých pacientov buď s chronickou fázou CML, pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL bol medián trvania liečby 19,2 mesiaca (rozsah 0 až 93,2 mesiaca). V randomizovanom klinickom skúšaní s pacientmi s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML bol medián trvania liečby približne 60 mesiacov. Medián trvania liečby u 1618 dospelých pacientov s chronickou fázou CML bol 29 mesiacov (rozsah 0 až 92,9 mesiaca). Medián trvania liečby u 1094 dospelých pacientov s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL bol 6,2 mesiaca (rozsah 0 až 93,2 mesiaca). U 188 pacientov v pediatrických štúdiách bol medián trvania liečby 26,3 mesiaca (rozsah 0 až 99,6 mesiaca). V podskupine 130 pediatrických pacientov s chronickou fázou CML liečených dazatinibom bol medián trvania liečby 42,3 mesiaca (rozsah 0,1 až 99,6 mesiaca).

U väčšiny pacientov liečených dazatinibom sa vyskytli v určitom čase nežiaduce reakcie. V celkovej populácii 2712 dospelých pacientov liečených dazatinibom malo 520 (19 %) nežiaduce reakcie, ktoré mali za následok prerušenie liečby.

Celkový bezpečnostný profil dazatinibu v pediatrickej populácii s Ph+ CML-CP bol podobný tomu, ktorý je v dospeljej populácii bez ohľadu na liekovú formu s výnimkou toho, že v pediatrickej populácii sa nehlásil perikardiálny výpotok, pleurálny výpotok, pľúcny edém alebo pľúcna hypertenzia.

Zo 130 pediatrických jedincov s CML-CP liečených dasatinibom sa u 2 (1,5%) vyskytli nežiaduce reakcie, ktoré mali za následok ukončenie liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledovné nežiaduce reakcie, s výnimkou laboratórnych anomálií, sa hlásili u pacientov liečených dasatinibom, ktorý sa v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh použil ako liečba jedným liečivom (*Tabuľka 5*). Tieto reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); neznáme (nie je možné stanoviť z dostupných údajov po uvedení lieku na trh).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5: Súhrn nežiaducich reakcií zostavených do tabuľky

Infekcie a nákazy	
<i>Veľmi časté</i>	infekcia (vrátane bakteriálnej, vírusovej, plesňovej, nešpecifickej)
<i>Časté</i>	pneumónia (vrátane bakteriálnej, vírusovej a plesňovej), infekcia/zápal horných dýchacích ciest, herpetická vírusová infekcia (vrátane cytomegalovírusu - CMV), enterokolitída, sepsa (vrátane menej častých prípadov s fatálnymi následkami)
<i>Neznáme</i>	reaktivácia hepatitídy B
Poruchy krvi a lymfatického systému	
<i>Veľmi časté</i>	myelosupresia (vrátane anémie, neutropénie, trombocytopenie)
<i>Časté</i>	febrilná neutropénia
<i>Menej časté</i>	lymfadenopatia, lymfopénia
<i>Zriedkavé</i>	aplázia červených krviniek
Poruchy imunitného systému	
<i>Menej časté</i>	hypersenzitívita (vrátane erythema nodosum)
<i>Zriedkavé</i>	anafylaktický šok
Poruchy endokrinného systému	
<i>Menej časté</i>	hypotyroidizmus
<i>Zriedkavé</i>	hypertyroidizmus, tyreoiditída
Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>Časté</i>	poruchy chuti do jedla ^a , hyperurikémia
<i>Menej časté</i>	syndróm z rozpadu nádoru, dehydratácia, hypoalbuminémia, hypercholesterolémia
<i>Zriedkavé</i>	diabetes mellitus
Psychické poruchy	
<i>Časté</i>	depresia, insomnia
<i>Menej časté</i>	úzkosť, stav zmätenosti, ovplyvnenie lability, zníženie libida
Poruchy nervového systému	
<i>Veľmi časté</i>	bolesť hlavy
<i>Časté</i>	neuropatia (vrátane periférnej neuropatie), závrat, porucha chuti, spavosť
<i>Menej časté</i>	krvácanie do CNS ^{ab} , synkopa, tremor, amnézia, porucha rovnováhy
<i>Zriedkavé</i>	cerebrovaskulárna príhoda, prechodný ischemický záchvat, kŕč, očná neuritída, paralýza VII. nervu, demencia, ataxia
Poruchy oka	
<i>Časté</i>	poruchy videnia (vrátane zrakovej poruchy, rozmazaného videnia a zníženej zrakovej ostrosti), suchosť očí
<i>Menej časté</i>	porucha zraku, konjunktivitída, fotofóbia, zvýšené slzenie
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Časté</i>	tinitus
<i>Menej časté</i>	strata sluchu, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
<i>Časté</i>	kongestívne srdcové zlyhávanie/srdcová dysfunkcia ^c , perikardiálny výpotok [*] , arytmia (vrátane tachykardie), palpitácie

<i>Menej časté</i>	infarkt myokardu (vrátane fatálneho následku)*, QT predĺženie na elektrokardiograme*, perikarditída, ventrikulárna arytmia (vrátane ventrikulárnej tachykardie), angina pectoris, kardiomegália, nezvyčajná T vlna na elektrokardiograme, zvýšená hladina troponínu
<i>Zriedkavé</i>	cor pulmonale, myokarditída, akútny koronárny syndróm, zastavenie srdca, predĺženie PR na elektrokardiograme, koronárne arteriálne ochorenie, pleuroperikarditída
<i>Neznáme</i>	fibrilácia predsiení/ flutter predsiení

Poruchy ciev	
<i>Veľmi časté</i>	hemorágia* ^d
<i>Časté</i>	hypertenzia, začervenanie
<i>Menej časté</i>	hypotenzia, tromboflebitída, trombóza
<i>Zriedkavé</i>	hlboká žilová trombóza, embólia, livedo reticularis
<i>Neznáme</i>	trombotická mikroangiopatia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Veľmi časté</i>	pleurálny výpotok*, dyspnoe
<i>Časté</i>	pľúcny edém*, pľúcna hypertenzia*, pľúcna infiltrácia, pneumonitída, kašeľ
<i>Menej časté</i>	pľúcna arteriálna hypertenzia, bronchospazmus, astma, chylotorax*
<i>Zriedkavé</i>	pľúcna embólia, syndróm akútnej respiračnej tiesne
<i>Neznáme</i>	intersticiálne ochorenie pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Veľmi časté</i>	hnačka, vracanie, nauzea, abdominálna bolesť
<i>Časté</i>	gastrointestinálne krvácanie*, kolitída (vrátane neutropenickej kolitídy), gastritída, zápal sliznice (vrátane mukozitídy/stomatitídy), dyspepsia, abdominálna distenzia, zápcha, porucha mäkkého tkaniva v ústach
<i>Menej časté</i>	pankreatitída (vrátane akútnej pankreatitídy), vred v hornej časti gastrointestinálneho traktu, ezofagitída, ascites*, análna fisúra, dysfágia, gastroezofágové refluxné ochorenie
<i>Zriedkavé</i>	gastroenteropatia zo straty proteínov, ileus, análna fistula
<i>Neznáme</i>	fatálna gastrointestinálna hemorágia*
Poruchy pečene a žlčových ciest	
<i>Menej časté</i>	hepatitída, cholecystitída, cholestáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Veľmi časté</i>	kožná vyrážka ^e
<i>Časté</i>	alopécia, dermatitída (vrátane ekzému), pruritus, akné, suchá koža, urtikária, hyperhidróza
<i>Menej časté</i>	neutrofilná dermatóza, fotosenzitivita, porucha pigmentácie, panikulitída, kožný vred, bulózne ochorenia, porucha nechťov, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, poruchy vlasov
<i>Zriedkavé</i>	leukocytoklastická vaskulitída, fibróza kože
<i>Neznáme</i>	Stevensov-Johnsonov syndróm ^f
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<i>Veľmi časté</i>	muskuloskeletálna bolesť ^g
<i>Časté</i>	artralgia, myalgia, svalová slabosť, muskuloskeletálna stuhnutosť, svalový kŕč
<i>Menej časté</i>	rabdomyolýza, osteonekróza, zápal svalov, tendonitída, artritída
<i>Zriedkavé</i>	oneskorená fúzia epifýz ^h , spomalenie rastu ^h
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Menej časté</i>	poruchy funkcie obličiek (vrátane renálneho zlyhania), časté močenie, proteinúria
<i>Neznáme</i>	nefrotický syndróm
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	

Zriedkavé	potrat
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	gynekomastia, porucha menštruácie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	periférny edém ⁱ , únava, pyrexia, edém tváre ^j
Časté	asténia, bolesť, bolesť na hrudi, generalizovaný edém ^{*k} , zimnica
Menej časté	nevoľnosť, iný povrchový edém ⁱ
Zriedkavé	porucha chôdze
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti
Menej časté	zvýšenie hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšenie hladiny gama-glutamyltransferázy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté	kontúzia

^a Zahŕňa zníženú chuť do jedla, predčasnú sýtosť, zvýšenú chuť do jedla.

^b Zahŕňa krvácanie do centrálného nervového systému, cerebrálny hematóm, cerebrálne krvácanie, extradurálny hematóm, intrakraniálne krvácanie, hemoragickú cievnu mozgovú príhodu, subarachnoidálne krvácanie, subdurálny hematóm a subdurálne krvácanie.

^c Zahŕňa zvýšený mozgový natriuretický peptid, ventrikulárnu dysfunkciu, dysfunkciu ľavej komory, dysfunkciu pravej komory, srdcové zlyhávanie, akútne srdcové zlyhávanie, chronické srdcové zlyhávanie, kongestívne srdcové zlyhávanie, kardiomyopatiu, kongestívnu kardiomyopatiu, diastolickú dysfunkciu, zníženú ejekčnú frakciu a ventrikulárne zlyhanie, zlyhanie ľavej komory, zlyhanie pravej komory a ventrikulárnu hypokinézu.

^d Okrem gastrointestinálneho krvácania a krvácania do CNS; tieto nežiaduce reakcie sú hlásené pod triedou orgánového systému poruchy gastrointestinálneho traktu alebo pod triedou orgánového systému poruchy nervového systému.

^e Zahŕňa liekovú erupciu, erytém, multiformný erytém, erytrózu, exfoliatívnu vyrážku, generalizovaný erytém, genitálnu vyrážku, potničky, milie, miliariu, pustulárnu psoriázu, vyrážku, erytematóznu vyrážku, folikulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, pruriticnú vyrážku, pustulárnu vyrážku, vezikulárnu vyrážku, kožnú exfoliaciu, kožné podráždenie, toxickú kožnú erupciu, vezikulóznou urtikáriu a vaskulitickú vyrážku.

^f Po uvedení lieku na trh sa hlásili jednotlivé prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Nebolo možné určiť, či tieto mukokutánne nežiaduce reakcie priamo súviseli s dazatinibom alebo so súbežne podávaným liekom.

^g Muskuloskeletálna bolesť hlásená počas alebo po ukončení liečby.

^h Frekvencie hlásené ako časté v pediatrických štúdiách.

ⁱ Gravitačný edém, lokalizovaný edém, periférny edém

^j Konjunktiválny edém, edém oka, opuch oka, edém očného viečka, edém tváre, edém pier, makulárny edém, edém úst, orbitálny edém, periorbitálny edém, opuch tváre

^k Preťaženie tekutinou, retencia tekutín, opuch gastrointestinálneho traktu, generalizovaný edém, periférny opuch, edém,

edém z dôvodu ochorenia srdca, perinefrický výpotok, edém po chirurgickom výkone, viscerálny edém.

^l Opuch genitálií, edém v mieste incízie, genitálny edém, edém pohlavného údu, opuch pohlavného údu, skrotálny edém, opuch kože, opuch semenníkov, opuchy vagíny a pošvy

* Ďalšie podrobnosti, pozri časť "Opis vybraných nežiaducich reakcií"

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Myelosupresia

Liečba dazatinibom sa spája s anémiou, neutropéniou a trombocytopéniou. Ich výskyt je skorší a častejší u pacientov v pokročilej fáze CML alebo s Ph⁺ ALL ako u pacientov v chronickej fáze CML (pozri časť 4.4).

Krvácanie

U pacientov užívajúcich dazatinib sa hlásili nežiaduce reakcie krvácaní súvisiacich s liekom v rozsahu od petechie a epistaxy po gastrointestinálne krvácanie 3. alebo 4. stupňa a krvácanie do CNS (pozri časť 4.4).

Retencia tekutín

Rôzne nežiaduce reakcie, ako je pleurálny výpotok, ascites, pľúcny edém a perikardiálny výpotok s povrchovým edémom alebo bez neho, možno súhrnne opísať ako “retenciu tekutiny”. V štúdií s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania zahŕňali nežiaduce reakcie retencie tekutiny súvisiacej s dazatinibom pleurálny výpotok (28 %), povrchový edém (14 %), pľúcnu hypertenziu (5 %) generalizovaný edém (4 %) a perikardiálny výpotok (4 %). Kongestívne srdcové zlyhávanie/dysfunkcia srdca a pľúcny edém sa hlásili u < 2 % pacientov. V priebehu času bol kumulatívny pomer pleurálneho výpotku súvisiaceho s dazatinibom (všetky stupne) 10 % po 12 mesiacoch, 14 % po 24 mesiacoch, 19 % po 36 mesiacoch, 24 % po 48 mesiacoch a 28 % po 60 mesiacoch. Celkovo 46 pacientov liečených dazatinibom malo rekurentný pleurálny výpotok. Sedemnást' pacientov malo 2 samostatné nežiaduce reakcie, 6 malo 3 nežiaduce reakcie, 18 malo 4 až 8 nežiaducich reakcií a 5 malo > 8 epizód pleurálneho výpotku. Medián času do prvého pleurálneho výpotku súvisiaceho s dazatinibom 1. alebo 2. stupňa bol 114 týždňov (rozsah: 4 až 299 týždňov). Menej než 10 % pacientov s pleurálnym výpotkom malo závažné (3. alebo 4. stupeň) pleurálne výpotky súvisiace s dazatinibom. Medián času do prvého výskytu pleurálneho výpotku súvisiaceho s dazatinibom ≥ 3. stupňa bol 175 týždňov (rozsah: 114 až 274 týždňov). Medián trvania pleurálneho výpotku súvisiaceho s dazatinibom (všetky stupne) bol 283 dní (~40 týždňov).

Pleurálny výpotok bol zvyčajne vratný a bol zvládnutý prerušením liečby dazatinibom a použitím diuretík alebo iných vhodných podporných ošetrovacích opatrení (pozri časti 4.2 a 4.4). Medzi pacientmi liečenými dazatinibom s pleurálnym výpotkom súvisiacim s liekom (n=73) malo 45 (62 %) prerušenie liečby a 30 (41 %) malo zníženie dávky. Okrem toho 34 (47 %) dostalo diuretiká, 23 (32 %) dostalo kortikosteroidy a 20 (27 %) dostalo kortikosteroidy aj diuretiká. Deväť (12 %) pacientov podstúpilo terapeutickú torakocentézu.

Šesť percent pacientov liečených dazatinibom prerušilo liečbu z dôvodu pleurálneho výpotku súvisiaceho s liekom. Pleurálny výpotok nezhoršil schopnosť pacienta dosiahnuť odpoveď. Medzi pacientmi s pleurálnym výpotkom liečenými dazatinibom dosiahlo 96 % cCCyR, 82 % dosiahlo MMR a 50 % dosiahlo MR4.5 aj napriek prerušeniam liečby alebo úprave dávky.

Pozri časť 4.4 Ďalšie informácie o pacientoch s chronickou fázou CML a s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL.

U pacientov s prítomnosťou pleurálneho výpotku sa hlásili prípady chylotoraxu. Určité prípady chylotoraxu sa vyriešili ukončením liečby dazatinibom, prerušením liečby alebo znížením dávky, no väčšina prípadov si vyžadovala aj ďalšiu liečbu.

Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)

PAH (prekapilárna pľúcna arteriálna hypertenzia potvrdená pravostrannou katétrizáciou srdca) sa hlásila v súvislosti s expozíciou dazatinibom. V týchto prípadoch sa hlásila PAH po začatí liečby dazatinibom, a to po viac ako jednom roku liečby. Pacienti s PAH hlásili počas liečby dazatinibom časté užívanie súbežných liekov alebo mali komorbidity, okrem základného nádorového ochorenia. Zlepšenie hemodynamických a klinických parametrov sa pozorovalo u pacientov liečených dazatinibom s PAH po ukončení liečby dazatinibom.

Predĺženie QT intervalu

V štúdií fázy III s pacientmi s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, jeden pacient (< 1 %) z pacientov liečených dazatinibom mal QTcF > 500 ms po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania (pozri časť 4.4). Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania sa u žiadnych ďalších pacientov nehlásilo, že mali QTcF > 500 ms.

V 5 klinických štúdiách fázy II s pacientmi s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu imatinibom, sa vykonalo opakované základné EKG a aj počas liečby vo vopred určených časových intervaloch a snímané centrálne pre 865 pacientov liečených dazatinibom 70 mg dvakrát denne. Interval QT bol korigovaný podľa srdcovej frekvencie pomocou Fridericiovej metódy. Vo všetkých časových intervaloch po dávke na 8. deň boli priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote intervalu QTcF 4 – 6 ms, s pridrúženým horným 95 % intervalom spoľahlivosti < 7 ms. Z 2182 pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu imatinibom, ktorí v klinických štúdiách užívali dazatinib, 15 (1 %) pacientov hlásilo predĺženie QTc ako nežiaducu reakciu. Dvadsaťjeden pacientov (1 %) malo QTcF > 500 ms (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie na srdce

Pacienti s rizikovými faktormi alebo srdcovým ochorením v anamnéze, majú byť starostlivo sledovaní pre prejavy alebo príznaky zhodné so srdcovou dysfunkciou a majú byť posúdení a primerane liečení (pozri časť 4.4).

Reaktivácia hepatitídy B

V súvislosti s inhibítormi BCR-ABL-tyrozínkinázy bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie (pozri časť 4.4).

V klinickej štúdií dávkovej optimalizácie fázy III s pacientmi s chronickou fázou CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom (medián trvania liečby 30 mesiacov) bol výskyt pleurálneho výpotku a kongestívneho srdcového zlyhávania/srdcovej dysfunkcie nižší u pacientov liečených dasatinibom dávkou 100 mg jedenkrát denne ako u pacientov liečených dasatinibom dávkou 70 mg dvakrát denne. Myelosupresia sa vyskytla tiež menej často v skupine liečenej dávkou 100 mg jedenkrát denne (pozri Abnormality laboratórných testov nižšie). Medián trvania liečby v skupine so 100 mg jedenkrát denne bol 37 mesiacov (rozsah 1 - 91 mesiacov). Kumulatívny výskyt vybraných nežiaducich reakcií, ktoré sa hlásili pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne sú uvedené v **Tabuľke 6a**.

Tabuľka 6a: Vybrané nežiaduce reakcie hlásené v 3. fáze štúdie optimalizácie dávky (Intolerancia alebo rezistencia na imatinib chronická fáza CML)^a

	Minimálne 2-ročné následné sledovanie		Minimálne 5-ročné následné sledovanie		Minimálne 7-ročné následné sledovanie	
	všetky stupne	3./4. stupeň	všetky stupne	3./4. stupeň	všetky stupne	3./4. stupeň
Preferovaný výraz	Percento (%) pacientov					
Hnačka	27	2	28	2	28	2
Retencia tekutín	34	4	42	6	48	7
Povrchový edém	18	0	21	0	22	0
Pleurálny výpotok	18	2	24	4	28	5
Generalizovaný edém	3	0	4	0	4	0
Perikardiálny výpotok	2	1	2	1	3	1
Pľúcna hypertenzia	0	0	0	0	2	1
Krvácanie	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinálne krvácanie	2	1	2	1	2	1

^a Výsledky štúdie 3. fázy optimalizácie dávky hlásené v populácii pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne (n=165)

V štúdií fázy III optimalizácie dávky s pacientmi s pokročilou fázou CML a Ph+ ALL bol medián trvania liečby 14 mesiacov pre akcelerovanú fázou CML, 3 mesiace pre myeloidnú blastovú CML, 4 mesiace pre lymfoidnú blastovú CML a 3 mesiace pre Ph+ ALL. Vybrané nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg jedenkrát denne sú uvedené v **Tabuľke 6b**. Schéma dávkovania 70 mg dvakrát denne sa tiež skúmala. Schéma dávkovania 140 mg jedenkrát denne preukázala porovnateľný profil účinnosti voči schéme dávkovania 70 mg dvakrát denne, no s priaznivejším profilom bezpečnosti.

Tabuľka 6b: Vybrané nežiaduce reakcie hlásené zo štúdie fázy III optimalizácie dávky: Pokročilá fáza CML a Ph+ ALL^a

Preferovaný výraz	140 mg jedenkrát denne n = 304	
	všetky stupne	3./4. stupeň
	Percento (%) pacientov	
Hnačka	28	3
Retencia tekutín	33	7
Povrchový edém	15	< 1
Pleurálny výpotok	20	6

	Generalizovaný edém	2	0
	Kongestívne srdcové zlyhávanie/ srdcová dysfunkcia ^b	1	0
	Perikardiálny výpotok	2	1
	Pľúcny edém	1	1
Krvácanie		23	8
	Gastrointestinálne krvácanie	8	6

^a Výsledky štúdie 3. fázy optimalizácie dávky hlásené v populácii s odporúčanou začiatočnou dávkou 140 mg jedenkrát denne (n=304) pri 2-ročnej finálnej štúdií následného sledovania.

^b Vrátať komorovej dysfunkcie, srdcového zlyhávania, kongestívneho srdcového zlyhávania, kardiomyopatie, kongestívnej kardiomyopatie, diastolickej dysfunkcie, zníženie ejekčnej frakcie a komorového zlyhávania.

Vykonal sa navyše dve štúdie s celkovo 161 pediatrickými pacientmi s Ph+ ALL, ktorým sa dazatinib podával v kombinácii s chemoterapiou. V pivotnej štúdií, 106 pediatrických pacientov dostalo dazatinib v kombinácii s chemoterapiou s neprerušovanou schémou podávania. V podpornej štúdií s 55 pediatrickými pacientmi, 35 dostávalo dazatinib v kombinácii s chemoterapiou s prerušovanou schémou podávania (dva týždne liečby po ktorých nasledoval jeden až dva týždne bez liečby) a 20 dostávalo dazatinib v kombinácii s chemoterapiou s neprerušovanou schémou podávania. U 126 pediatrických pacientov s Ph+ ALL liečených dazatinibom s neprerušovanou schémou podávania bol medián trvania liečby 23,6 mesiaca (rozsah 1,4 až 33 mesiacov).

Zo 126 pediatrických pacientov s Ph+ ALL s neprerušovanou schémou podávania sa u 2 (1,6 %) vyskytli nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby. Nežiaduce reakcie hlásené v týchto dvoch pediatrických štúdiách s frekvenciou $\geq 10\%$ u pacientov s neprerušovanou schémou podávania sú uvedené v tabuľke 7. Poznámka, pleurálna efúzia sa hlásila u 7 (5,6 %) pacientov v tejto skupine, a preto nie je zahrnutá v tabuľke.

Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie hlásené u $\geq 10\%$ pediatrických pacientov s Ph+ ALL liečených dazatinibom s neprerušovanou schémou podávania v kombinácii s chemoterapiou (N=126)^a

Nežiaduca reakcia	Percento (%) pacientov	
	Všetky stupne	3./4. stupeň
Febrilná neutropénia	27,0	26,2
Nauzea	20,6	5,6
Vracanie	20,6	4,8
Abdominálna bolesť	14,3	3,2
Hnačka	12,7	4,8
Pyrexia	12,7	5,6
Bolesť hlavy	11,1	4,8
Znížená chuť do jedla	10,3	4,8
Únava	10,3	0

^a V pivotnej štúdií, s celkovo 106 pacientmi, 24 pacientov dostalo prášok na perorálnu suspenziu minimálne jedenkrát, 8 z nich dostalo výlučne liekovú formu prášok na perorálnu suspenziu.

Abnormality laboratórných testov

Hematológia

V štúdií fázy III sa u pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML užívajúcich dazatinib hlásili nasledovné laboratórne abnormality 3. a 4. stupňa po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania: neutropénia (21 %), trombocytopénia (19 %) a anémia (10 %). Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania boli kumulatívne výsledky neutropénie, trombocytopénie a anémie 29 %, 22 % a 13 %, v uvedenom poradí.

U pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML liečených dazatinibom, u ktorých sa vyskytla myelosupresia 3. alebo 4. stupňa, zvyčajne došlo po krátkom prerušení a/alebo znížení dávky

a trvalom prerušení liečby k zotaveniu, ktoré sa vyskytlo u 1,6 % pacientov po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania. Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania bol kumulatívny pomer trvalého ukončenia liečby z dôvodu myelosupresie 3. alebo 4. stupňa 2,3 %.

U pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom boli cytopénie (trombocytopenia, neutropénia a anémia) trvalý nález. Výskyt cytopénií bol však tiež závislý od stupňa ochorenia. Výskyt hematologických abnormalít 3. a 4. stupňa je uvedený v **Tabuľke 8**.

Tabuľka 8: CTC hematologických laboratórnych abnormalít 3./4. stupňa v klinických štúdiách s pacientmi s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom^a

	Chronická fáza (n= 165) ^b	Akcelerovaná fáza (n= 157) ^c	Myeloidná blastová fáza (n= 74) ^c	Lymfoidná blastová fáza a Ph+ ALL (n= 168) ^c
Percento (%) pacientov				
Hematologické parametre				
neutropénia	36	58	77	76
trombocytopenia	23	63	78	74
anémia	13	47	74	44

^a Výsledky štúdie 3. fázy optimalizácie dávky hlásené po 2-ročnej štúdií následného sledovania.

^b Výsledky štúdie CA180-034 pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne.

^c Výsledky štúdie CA180-035 pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg jedenkrát denne.

CTC stupne: neutropénia (3. stupňa $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, 4. stupňa $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocytopenia (3. stupňa $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, 4. stupňa $< 25 \times 10^9/l$); anémia (hemoglobín 3. stupňa $\geq 65 - < 80 \text{ g/l}$, 4. stupňa $< 65 \text{ g/l}$).

Kumulatívne cytopénie 3. alebo 4. stupňa u pacientov liečených dávkou 100 mg jedenkrát denne boli podobné v 2. a 5. roku, zahŕňajúce: neutropénie (35 % oproti 36 %), trombocytopenie (23 % oproti 24 %) a anémie (13 % oproti 13 %).

U pacientov, ktorí mali myelosupresiu 3. alebo 4. stupňa, zvyčajne došlo k zotaveniu po krátkom prerušení liečby a/alebo znížení dávky a trvalé ukončenie liečby bolo potrebné u 5 % pacientov. Väčšina pacientov pokračovala v liečbe bez ďalších dôkazov o myelosupresii.

Biochemické vyšetrenia

V štúdií s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML sa hlásila hypofosfatémia 3. alebo 4. stupňa u 4 % pacientov liečených dasatinibom a vzostupy transamináz, kreatinínu a bilirubínu 3. alebo 4. stupňa sa hlásili u ≤ 1 % pacientov po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania. Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania bol kumulatívny pomer hypofosfatémie 3. alebo 4. stupňa 7 %, vzostupu kreatinínu a bilirubínu 3. alebo 4. stupňa 1 % a vzostupu transamináz 3. alebo 4. stupňa zostal 1 %.

Nezistili sa žiadne prerušenia liečby dasatinibom v dôsledku týchto biochemických laboratórnych parametrov.

2-ročné následné sledovanie

Vzostupy transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa sa hlásili u 1 % pacientov v chronickej fáze CML (rezistentných alebo intolerantných na imatinib), ale u pacientov v pokročilej fáze CML a u pacientov s Ph+ ALL sa vzostupy hlásili so zvýšenou 1 až 7 % frekvenciou. Zvyčajne sa zvládli znížením dávky alebo prerušením liečby. V štúdií dávkovej optimalizácie fázy III s chronickou fázou CML sa vyskytlo zvýšenie transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa u ≤ 1 % pacientov s podobným nízkym výskytom vo všetkých štyroch skupinách. V štúdií dávkovej optimalizácie fázy III s pokročilou fázou CML a Ph+ALL sa vyskytlo zvýšenie transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa u 1 % až 5 % pacientov v jednotlivých liečených skupinách.

Približne u 5 % pacientov liečených dasatinibom, ktorí mali normálne východiskové hladiny vápnika 3. alebo 4. stupňa, vznikla v určitom čase počas štúdie prechodná hypokalcémia. Obvykle nebola žiadna súvislosť medzi zníženými hladinami vápnika a klinickými symptómami. Pacienti, u ktorých vznikla hypokalcémia 3. alebo 4. stupňa sa často zotavili po perorálnej suplementácii vápnika.

Hypokalcémia 3. alebo 4. stupňa, hypokaliémia a hypofosfatémia sa vyskytli u pacientov vo všetkých fázach CML, ale so zvýšenou frekvenciou u pacientov s myeloidnou alebo lymfoidnou blastovou fázou CML a Ph+ ALL. Zvýšenie kreatinínu 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u < 1 % pacientov s chronickou fázou CML a hlásil sa zvýšený výskyt od 1 do 4 % u pacientov s pokročilou fázou CML.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil dazatinibu, ktorý sa podával ako liečba jedným liečivom u pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP, bol porovnateľný s bezpečnostným profilom u dospelých. Bezpečnostný profil dazatinibu, ktorý sa podával v kombinácii s chemoterapiou pediatrickým pacientom s Ph+ ALL bol zhodný so známym bezpečnostným profilom dazatinibu u dospelých a s očakávanými účinkami chemoterapie, s výnimkou nižšieho výskytu pleurálnej efüzie u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

V pediatrických štúdiách s CML boli miery výskytu laboratórných abnormalít zhodné so známym profilom laboratórných parametrov u dospelých.

V pediatrických štúdiách s ALL boli miery výskytu laboratórných abnormalít zhodné so známym profilom laboratórných parametrov u dospelých, v rámci kontextu pacienta s akútnou leukémiou, ktorý dostáva základný režim chemoterapie.

Osobitné populácie

Zatiaľ čo bezpečnostný profil dazatinibu u starších ľudí bol podobný profilu v mladšej populácii, u pacientov vo veku 65 rokov a starších je pravdepodobnejší výskyt často hlásených nežiaducich reakcií, ako je únava, pleurálny výpotok, dyspnoe, kašeľ, krvácanie do dolnej časti gastrointestinálneho traktu a porucha vnímania chuti a pravdepodobnejší výskyt menej často hlásených nežiaducich reakcií, ako sú abdominálna distenzia, závrat, perikardiálny výpotok, kongestívne srdcové zlyhávanie a pokles telesnej hmotnosti a majú sa starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním dazatinibom v klinických štúdiách sú limitované z dôvodu ojedinelých prípadov. Najväčšie predávkovanie 280 mg denne počas jedného týždňa sa vyskytlo u dvoch pacientov a u oboch sa vyvinulo významné zníženie počtu trombocytov. Pretože sa dazatinib spája s myelosupresiou 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.4), pacienti, ktorí prijali vyššiu ako odporúčanú dávku, majú byť dôkladne sledovaní kvôli myelosupresii a má im byť poskytnutá podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EA02

Farmakodynamické účinky

Dazatinib inhibuje aktivitu BCR-ABL-kinázy a kináz rodiny SRC, ako aj niekoľkých ďalších vybraných onkogénnych kináz zahŕňajúcich kinázy c-KIT receptora, efrínového (EPH) receptora a PDGFβ receptora. Dazatinib je silným, subnanomolárnym inhibítorom BCR-ABL-kinázy s účinnosťou pri koncentrácii 0,6 – 0,8 nM. Viaže sa na inaktívne aj aktívne konformácie enzýmu BCR-ABL.

Mechanizmus účinku

V podmienkach *in vitro* je dazatinib aktívny v leukemických bunkových líniiach predstavujúcich varianty ochorenia citlivého a rezistentného na imatinib. Tieto predklinické štúdie ukazujú, že

dazatinib môže prekonať rezistenciu na imatinib, ktorá je dôsledkom nadmernej expície BCR-ABL, mutácií BCR-ABL-kinázovej domény, aktivácie alternatívnych signálnych dráh zahŕňajúcich kinázy rodiny SRC (LYN, HCK) a nadmernej expície génu pre rezistenciu na viaceré lieky. Dazatinib okrem toho inhibuje kinázy rodiny SCR pri subnanomolárnej koncentrácii.

V samostatných experimentoch *in vivo* využívajúcich myšacie modely CML dazatinib zabránil progresii chronickej fázy CML do blastической fázy a predĺžil prežívanie myši nesúcich ľudské bunkové línie CML kultivované na rôznych miestach, vrátane centrálného nervového systému.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdií fázy I. bola hematologická a cytogenetická odpoveď pozorovaná vo všetkých fázach CML a u Ph+ ALL u prvých 84 pacientov liečených a následne sledovaných počas doby 27 mesiacov. Odpovede mali trvalý charakter vo všetkých fázach CML a u Ph+ ALL.

Vykonal sa štyri jednoramenné, nekontrolované, otvorené klinické štúdie fázy II hodnotiace bezpečnosť a účinnosť dazatinibu u pacientov s CML v chronickej, akcelerovanej alebo myeloidnej blastической fáze, ktorí boli buď rezistentní alebo intolerantní na imatinib. Jedna randomizovaná, nekomparatívna štúdia sa vykonala u pacientov v chronickej fáze, u ktorých zlyhala úvodná liečba so 400 alebo 600 mg imatinibu. Začiatková dávka dazatinibu bola 70 mg dvakrát denne. Úpravy dávky boli povolené na zlepšenie účinnosti alebo zvládnutie toxicity (pozri časť 4.2).

Dve randomizované, otvorené klinické štúdie fázy III sa vykonali s cieľom zhodnotiť účinnosť dazatinibu podávaného jedenkrát denne v porovnaní s dazatinibom podávaným dvakrát denne. Okrem toho, jedna otvorená, randomizovaná, porovnávací štúdia fázy III bola vykonaná u dospelých pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML.

Účinnosť dazatinibu sa zakladá na miere hematologickej a cytogenetickej odpovede. Stálosť odpovede a odhadovaná miera prežitia poukazuje na ďalší klinický prínos dazatinibu.

V klinických štúdiách sa hodnotil celkový počet 2712 pacientov, z ktorých 23 % bolo vo veku \geq 65 rokov a 5 % bolo vo veku \geq 75 rokov.

Chronická fáza CML – novo diagnostikovaná

Medzinárodná otvorená, multicentrická, randomizovaná, porovnávací štúdia fázy III sa vykonala s dospelými pacientmi s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcich buď dazatinib 100 mg jedenkrát denne alebo imatinib 400 mg jedenkrát denne. Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera potvrdenej kompletnej cytogenetickej odpovede (cCCyR) počas 12 mesiacov. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali čas v cCCyR (miera trvania odpovede), čas do cCCyR, mieru veľkej molekulárnej odpovede (MMR), čas do MMR, prežívanie bez progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS). Ostatné relevantné výsledky účinnosti zahŕňali CCyR a mieru kompletnej molekulárnej odpovede (CMR). Štúdia prebieha.

Celkovo 519 pacientov bolo randomizovaných do skupín: 259 do skupiny dazatinibu a 260 k imatinibu. Základné charakteristiky boli dobre vyvážené medzi oboma liečebnými skupinami s ohľadom na vek (medián veku bol 46 rokov pre skupinu s dazatinibom a 49 rokov pre skupinu s imatinibom, 10 % pacientov v skupine s dazatinibom a 11 % pacientov v skupine s imatinibom vo veku 65 rokov alebo starších), pohlavie (ženy 44 % v skupine s dazatinibom a 37 % v skupine s imatinibom), a rasu (kaukazská 51 % v skupine s dazatinibom v a 55 % v skupine s imatinibom, ázijská 42 % v skupine s dazatinibom a 37 % v skupine s imatinibom). Na začiatku bola distribúcia Hasford skóre podobná v dazatinibom a imatinibom liečebnej skupine (nízke riziko: 33 % a 34 %, stredné riziko 48 % a 47 %, vysoké riziko: 19 % a 19 % v skupine s dazatinibom a v skupine s imatinibom v uvedenom poradí).

V minimálne 12-mesačnom následnom sledovaní, 85 % pacientov randomizovaných do skupiny s dazatinibom a 81 % pacientov randomizovaných do skupiny s imatinibom stále dostávalo najprv prvolíniovú liečbu. Prerušenie počas 12 mesiacov z dôvodu progresie ochorenia sa vyskytlo u 3 % pacientov liečených dazatinibom a u 5 % pacientov liečených imatinibom.

V minimálne 60-mesačnom následnom sledovaní, 60 % pacientov randomizovaných do skupiny s dazatinibom a 63 % pacientov randomizovaných do skupiny s imatinibom stále dostávalo prvolíniiovú liečbu. Prerušenie liečby počas 60 mesiacov z dôvodu progresie ochorenia sa vyskytlo u 11 % pacientov liečených dazatinibom a u 14 % pacientov liečených imatinibom.

Výsledky účinnosti sú uvedené v **Tabuľke 9**. Štatisticky významne väčší podiel pacientov v skupine s dazatinibom dosiahol cCCyR v priebehu prvých 12 mesiacov liečby v porovnaní s pacientmi v skupine s imatinibom. Účinnosť dazatinibu bola dôsledne preukázaná v rôznych podskupinách, zahŕňajúc vek, pohlavie a východiskové Hasford skóre.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti z 3. fázy štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi s chronickou fázou CML

	Dazatinib n=259	Imatinib n=260	p-hodnota
Miera odpovede (95 % CI)			
Cytogenetická odpoveď			
v priebehu 12 mesiacov			
cCCyR ^a	76,8 % (71,2 – 81,8)	66,2 % (60,1 – 71,9)	p< 0,007*
cCCyR ^b	85,3 % (80,4 – 89,4)	73,5 % (67,7 – 78,7)	–
v priebehu 24 mesiacov			
cCCyR ^a	80,3 %	74,2 %	–
cCCyR ^b	87,3 %	82,3 %	–
v priebehu 36 mesiacov			
cCCyR ^a	82,6 %	77,3 %	–
cCCyR ^b	88,0 %	83,5 %	–
v priebehu 48 mesiacov			
cCCyR ^a	82,6 %	78,5 %	–
cCCyR ^b	87,6 %	83,8 %	–
v priebehu 60 mesiacov			
cCCyR ^a	83,0 %	78,5 %	–
cCCyR ^b	88,0 %	83,8 %	–
Veľká molekulárna odpoveď^c			
12 mesiacov	52,1 % (45,9 – 58,3)	33,8 % (28,1 – 39,9)	p< 0,00003*
24 mesiacov	64,5 % (58,3 – 70,3)	50 % (43,8 – 56,2)	–
36 mesiacov	69,1 % (63,1 – 74,7)	56,2 % (49,9 – 62,3)	–
48 mesiacov	75,7 % (70,0 – 80,8)	62,7 % (56,5 – 68,6)	–
60 mesiacov	76,4 % (70,8 – 81,5)	64,2 % (58,1 – 70,1)	p=0,0021

Pomer rizika (HR)

počas 12 mesiacov (99,99 % CI)

Čas do cCCyR	1,55 (1,0 – 2,3)	p<0,0001*
Čas do MMR	2,01 (1,2 – 3,4)	p<0,0001*
Trvania cCCyR	0,7 (0,4 – 1,4)	p<0,035

počas 24 mesiacov (95 % CI)

Čas do cCCyR	1,49 (1,22 – 1,82)	–
--------------	--------------------	---

Čas do MMR	1,69 (1,34 – 2,12)	–
Trvania cCCyR	0,77 (0,55 – 1,10)	–
počas 36 mesiacov (95 % CI)		
Čas do cCCyR	1,48 (1,22 – 1,80)	–
Čas do MMR	1,59 (1,28 – 1,99)	–
Trvania cCCyR	0,77 (0,53 – 1,11)	–
počas 48 mesiacov (95 % CI)		
Čas do cCCyR	1,45 (1,20 – 1,77)	–
Čas do MMR	1,55 (1,26 – 1,91)	–
Trvania cCCyR	0,81 (0,56 – 1,17)	–
počas 60 mesiacov (95 % CI)		
Čas do cCCyR	1,46 (1,20 – 1,77)	p=0,0001
Čas do MMR	1,54 (1,25 – 1,89)	p<0,0001
Trvania cCCyR	0,79 (0,55 – 1,13)	p=0,1983

^a Potvrdená kompletná cytogenetická odpoveď (cCCyR) je definovaná ako odpoveď známa z dvoch po sebe idúcich udalostí (najmenej 28 dní odstup).

^b Kompletná cytogenetická odpoveď (CCyR) je založená na jednom cytogenetickom zhodnotení kostnej drene.

^c Veľká molekulová odpoveď (v akomkoľvek čase) bola definovaná ako BCR-ABL podiely $\leq 0,1$ % podľa RQ-PCR vo vzorkách periférnej krvi štandardizovaných na Medzinárodnej stupnici. Ide o kumulatívne miery predstavujúce minimálne sledovanie pre stanovený časový rámec.

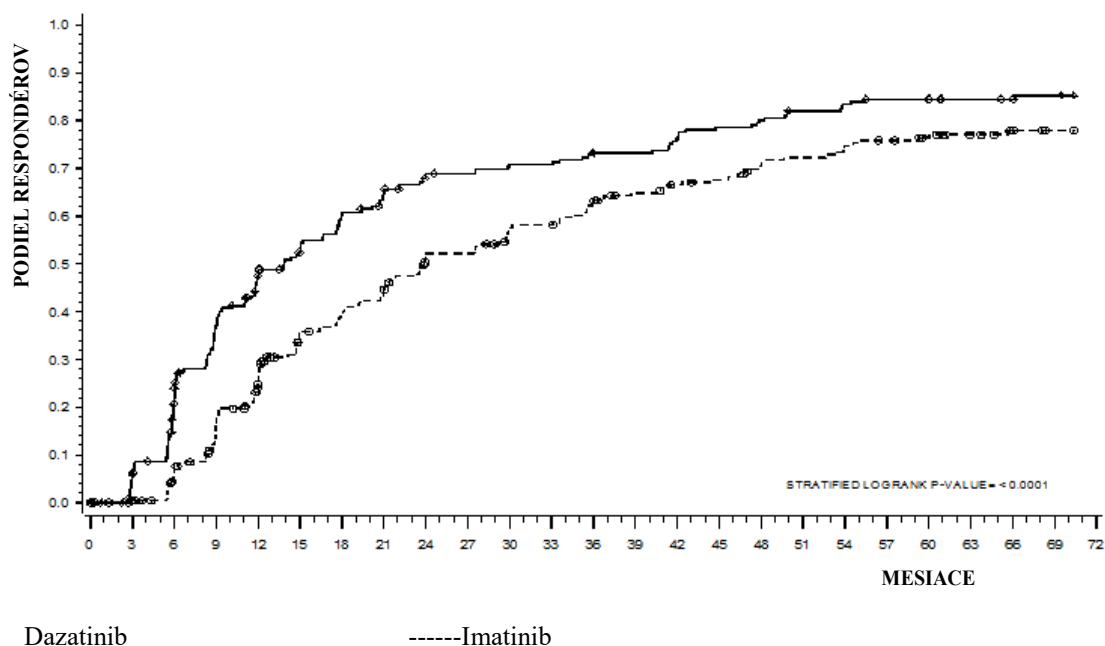
*Upravené na Hasford skóre a uvedené štatistická významnosť na preddefinovanú nominálnu hodnotu významnosti.

CI = interval spoľahlivosti

Po 60-mesačnom následnom sledovaní bol medián času do cCCyR 3,1 mesiaca v skupine s dazatinibom a 5,8 mesiaca v skupine s imatinibom u pacientov s potvrdenou CCyR. Medián času do MMR bol po 60-mesačnom následnom sledovaní 9,3 mesiaca v skupine s dazatinibom a 15,0 mesiacov v skupine s imatinibom u pacientov s MMR. Tieto výsledky sú zhodné s tými, ktoré sa zistili po 12, 24 a 36 mesiacoch.

Čas do MMR je zobrazený graficky na **Grafe 1**. Čas do MMR bol rovnomerne kratší u pacientov liečených dazatinibom v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom.

Graf 1: Odhad času veľkej molekulárnej odpovede (MMR) podľa Kaplan-Meiera



◇◇◇ cenzurovaní

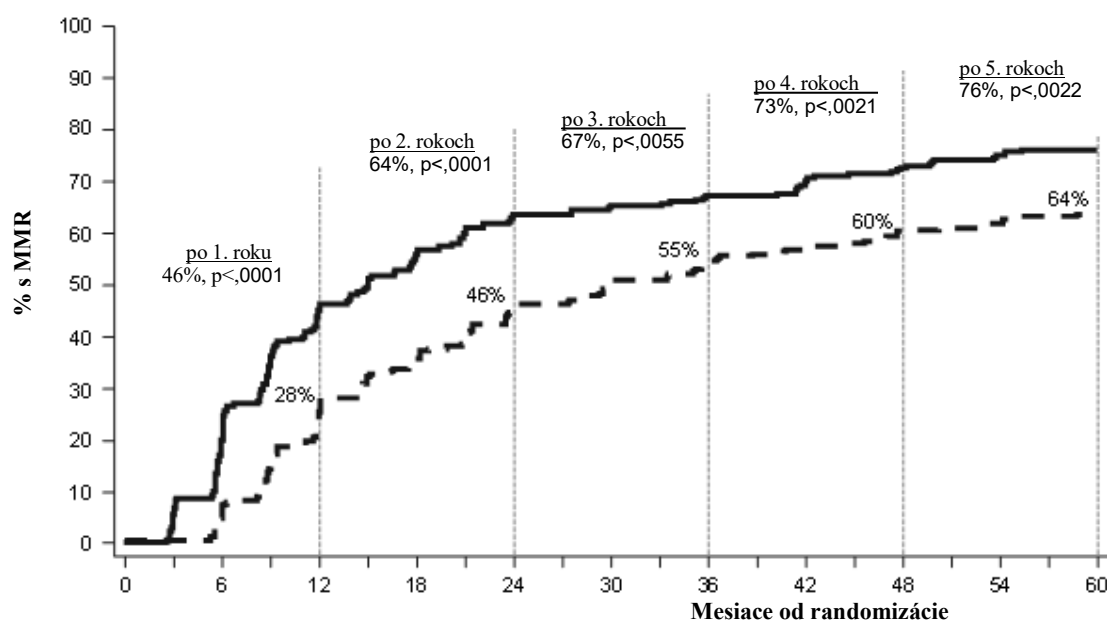
○○○ cenzurovaní

SKUPINA	#RESPONDÉRI/#RANDOMIZOVANÍ	POMER RIZIKA (95 % CI)
Dazatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dazatinib pred imatinibom		1,54 (1,25 – 1,89)

Miery cCCyR v dazatinibom a imatinibom liečenej skupine, v uvedenom poradí, počas 3 mesiacov (54 % a 30 %), počas 6 mesiacov (70 % a 56 %), počas 9 mesiacov (75 % a 63 %), počas 24 mesiacov (80 % a 74 %), počas 36 mesiacov (83 % a 77 %), počas 48 mesiacov (83 % a 79 %) a počas 60 mesiacov (83 % a 79 %) boli zhodné s primárnym koncovým ukazovateľom. Miery MMR v dazatinibom a imatinibom liečenej skupine, v uvedenom poradí, počas 3 mesiacov (8 % a 0,4 %), 6 mesiacov (27 % a 8 %), 9 mesiacov (39 % a 18 %), 12 mesiacov (46 % a 28 %), 24 mesiacov (64 % a 46 %), 36 mesiacov (67 % a 55 %), 48 mesiacov (73 % a 60 %) a počas 60 mesiacov (76 % a 64 %) boli tiež v zhode s primárnym koncovým ukazovateľom.

Pomery MMR pri špecifických časových bodoch sú zobrazené graficky na **Grafe 2**. Pomery MMR boli rovnomerne vyššie u pacientov liečených dazatinibom v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom.

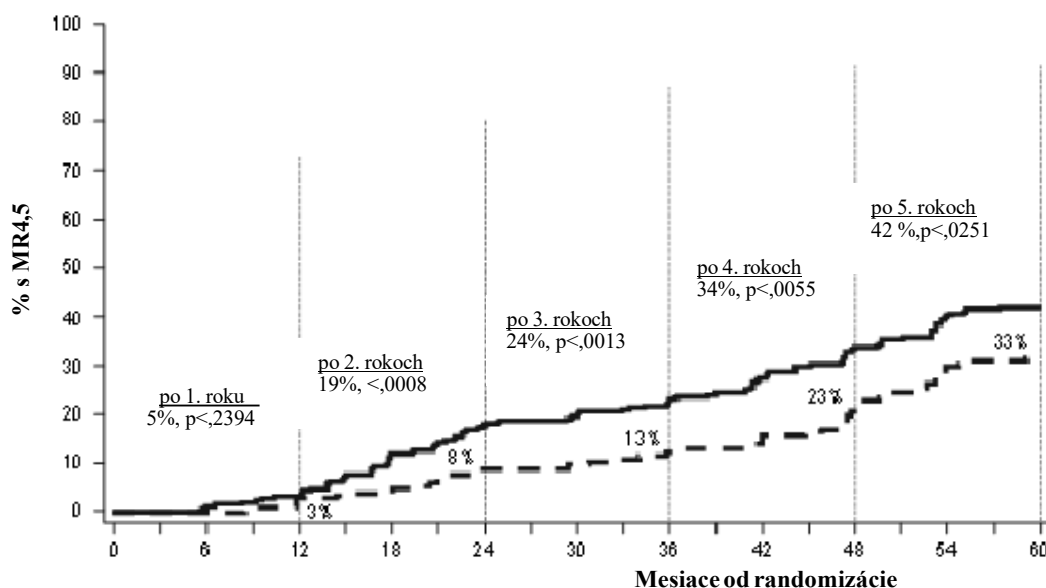
Graf 2: Hodnoty MMR v priebehu času – všetci randomizovaní pacienti v 3. fáze štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML



————— Dazatinib 100 mg jedenkrát denne	N 259
----- Imatinib 400 mg jedenkrát denne	260

Podiel pacientov, ktorí dosiahli pomer BCR-ABL $\leq 0,01$ % (4-log zníženie) v akomkoľvek čase bol vyšší v dazatinibom liečenej skupine v porovnaní s imatinibom liečenej skupine (54,1 % oproti 45 %). Podiel pacientov, ktorí dosiahli pomer BCR-ABL $\leq 0,032$ % (4,5-log zníženie) v akomkoľvek čase bol vyšší v dazatinibom liečenej skupine v porovnaní s imatinibom liečenej skupine (44 % oproti 34 %).

Pomery MR4.5 v priebehu času sú zobrazené graficky na **Grafe 3**. Pomery MR4.5 boli v priebehu času rovnomerne vyššie u pacientov liečených dazatinibom v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom.

Graf 3: Hodnoty MR4,5 v priebehu času – všetci randomizovaní pacienti v 3. fáze štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML

_____ Dazatinib 100 mg jedenkrát denne	<u>N</u> 259
----- Imatinib 400 mg jedenkrát denne	260

Miera MMR v akomkoľvek čase v každej rizikovej skupine určená Hasfordovým skóre bola vyššia u pacientov liečených dazatinibom v porovnaní s imatinibom (nízke riziko: 90 % a 69 %; stredné riziko: 71 % a 65 %; vysoké riziko: 67 % a 54 %) v uvedenom poradí.

V ďalšej analýze dosiahlo viac pacientov liečených dazatinibom (84 %) skorú molekulárnu odpoveď (definovanú ako hladiny BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 mesiacoch) v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom (64 %). Pacienti s dosiahnutou skorou molekulárnou odpoveďou mali nižšie riziko transformácie, vyšší pomer prežívania bez progresie (PFS, progression-free survival) a vyšší pomer celkového prežívania (OS, overall survival), ako je uvedené v **Tabuľke 10**.

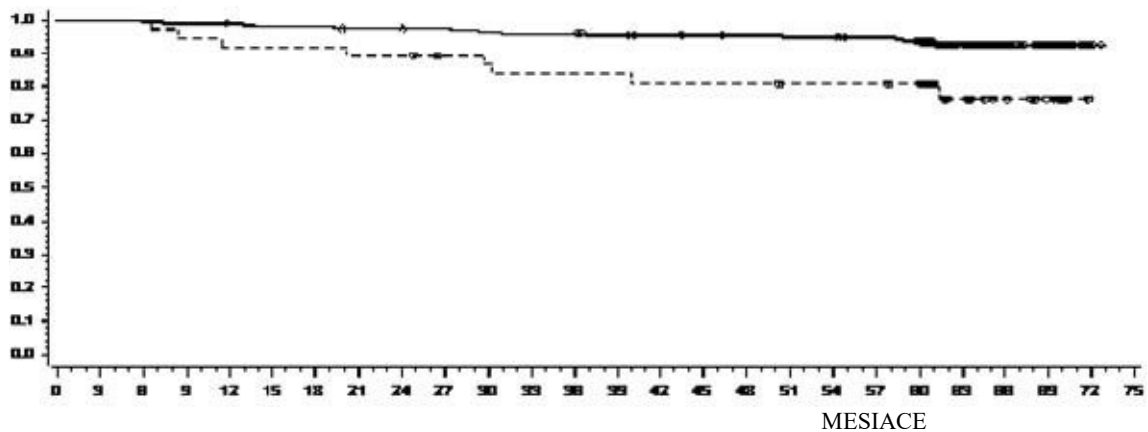
Tabuľka 10: Pacienti s dazatinibom s BCR-ABL $\leq 10\%$ a $>10\%$ po 3 mesiacoch

Dazatinib N=235	Pacienti s BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 mesiacoch	Pacienti s BCR-ABL $> 10\%$ po 3 mesiacoch
Počet pacientov (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformácia po 60 mesiacoch, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Pomer PFS po 60 mesiacoch (95 % CI)	92,0 % (89,6; 95,2)	73,8 % (52,0; 86,8)
Pomer OS po 60 mesiacoch (95 % CI)	93,8 % (89,3; 96,4)	80,6 % (63,5; 90,2)

Hodnoty OS pri špecifických časových bodoch sú zobrazené na **Grafe 4**. Hodnota OS bola rovnomerne vyššia u pacientov liečených dazatinibom, ktorí dosiahli hladinu BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 mesiacoch než u tých, ktorí ju nedosiahli.

Graf 4: Grafické znázornenie orientačných bodov celkového prežívania po dazatinibe pomocou hladiny BCR-ABL ($\leq 10\%$ alebo $> 10\%$) po 3 mesiacoch v 3. fáze štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi s chronickou fázou CML

PODIEL ŽIJÚCICH



Rizikoví pacienti

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
$>10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

◆◆◆ $\leq 10\%$
Cenzurovaní

----- $>10\%$
○○○ Cenzurovaní

SKUPINA	# ÚMRTIA/# Pacient, ktorý ukončil štúdiu	MEDIÁN (95 % CI)	POMER RIZIKA (95 % CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(-.)	
$< 10\%$	8/37	.(-.)	0,29 (0,12 – 0,69)

Progresia ochorenia bola definovaná ako zvýšenie bielych krviniek napriek zodpovedajúcej liečbe, strata CHR, čiastočná CyR alebo CCyR, progresia do akcelerovanej fázy alebo blastovej fázy alebo smrť. Odhadovaná miera 60-mesačného PFS bola 88,9 % (CI: 84 % – 92,4 %) v dazatinibom a imatinibom liečenej skupine. Zmena na akcelerovanú alebo blastovú fázu po 60 mesiacoch sa vyskytla u niekoľkých dazatinibom liečených pacientov (n=8; 3 %) v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom (n = 15; 5,8 %). Odhadovaná miera 60-mesačného prežitia pre dazatinibom a imatinibom liečených pacientov bola 90,9 % (CI: 86,6 % – 93,8 %) a 89,6 % (CI: 85,2 % – 92,8 %), v uvedenom poradí. Medzi dazatinibom a imatinibom nebol rozdiel v OS (HR 1,01; 95 % CI: 0,58 – 1,73; p=0,9800) a PFS (HR 1,00, 95 % CI: 0,58 – 1,72, p = 0,9998).

U pacientov, u ktorých sa zaznamenala progresia ochorenia alebo ukončenie liečby dazatinibom alebo imatinibom, sa vykonalo sekvenovanie BCR-ABL na krvných vzorkách od pacientov, u ktorých boli dostupné. V oboch liečených ramenách sa pozoroval podobný pomer výskytu mutácií. Mutácie detekované u pacientov liečených dazatinibom boli T315I, F317I/L a V299L. V ramene liečenom imatinibom sa detekovalo iné spektrum mutácií. Na základe *in vitro* údajov sa dazatinib neprejavuje ako účinný voči mutácii T315I.

Chronická fáza CML – Rezistencia alebo intolerancia na predošlú liečbu imatinibom

Vykonali sa dve klinické štúdie s pacientmi rezistentnými alebo intolerantnými na imatinib; koncovým ukazovateľom primárnej účinnosti v týchto štúdiách bola veľká cytogenetická odpoveď (MCyR).

1. štúdia

Otvorená, randomizovaná, nekomparatívna, multicentrická štúdia sa vykonala s pacientmi, u ktorých zlyhala úvodná liečba so 400 alebo 600 mg imatinibu. Boli randomizovaní (2:1) buď do skupiny s dazatinibom (70 mg dvakrát denne) alebo s imatinibom (400 mg dvakrát denne). Prechod do alternatívnej liečebnej skupiny bol povolený vtedy, ak pacienti vykazovali známky progresie ochorenia alebo intoleranciu, ktorú nebolo možné zvládnuť úpravou dávky. Primárny koncový ukazovateľ bol MCyR po 12 týždňoch. Sú dostupné výsledky u 150 pacientov: 101 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s dazatinibom a 49 pacientov do skupiny s imatinibom (všetci pacienti boli rezistentní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po randomizáciu bol 64 mesiacov v skupine s dazatinibom a 52 mesiacov v skupine s imatinibom.

Všetci pacienti boli po predošlej intenzívnej liečbe. Predošlá úplná hematologická odpoveď (CHR) na imatinib sa dosiahla u 93 % z celkovej populácie pacientov. Predošlá MCyR na imatinib sa dosiahla u 28 % pacientov v skupine s dazatinibom a u 29 % pacientov v skupine s imatinibom. Medián trvania liečby bol 23 mesiacov pre skupinu s dazatinibom (pričom doposiaľ bolo 44 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov) a 3 mesiace pre skupinu s imatinibom (pričom doposiaľ bolo 10 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov). Pred prechodom do druhej skupiny liečby dosiahlo CHR v skupine s dazatinibom deväťdesiattri percent pacientov a v skupine s imatinibom 82 % pacientov.

Počas 3 mesiacov sledovania došlo k MCyR častejšie v skupine s dazatinibom (36 %) ako v skupine s imatinibom (29 %). Pozoruhodné je, že v skupine s dazatinibom hlásilo úplnú cytogenetickú odpoveď (CCyR) 22 % pacientov, pričom v skupine s imatinibom dosiahlo CCyR len 8 %. Pri dlhšej liečbe a sledovaní (medián 24 mesiacov) sa MCyR dosiahla u 53 % pacientov liečených dazatinibom (CCyR u 44 %) a u 33 % pacientov liečených imatinibom (CCyR u 18 %) pred prechodom do druhej skupiny. Medzi pacientmi, ktorí užívali imatinib v dávke 400 mg pred vstupom do štúdie, MCyR dosiahlo 61 % pacientov v ramene s dazatinibom a 50 % v ramene s imatinibom.

Na základe Kaplan-Meierových odhadov pomer pacientov, ktorí si udržali MCyR počas 1 roka bol 92 % (95 % CI: [85 % – 100 %]) pre dazatinib (CCyR 97 %, 95 % CI: [92 % – 100 %]) a 74 % (95 % CI: [49 % – 100 %]) pre imatinib (CCyR 100 %). Pomer pacientov, ktorí si udržali MCyR počas 18 mesiacov bol 90 % (95 % CI: [82 % – 98 %]) pre dazatinib (CCyR 94 %, 95 % CI: [87 % – 100 %]) a 74 % (95 % CI: [49 % – 100 %]) pre imatinib (CCyR 100 %).

Na základe Kaplan-Meierových odhadov pomer pacientov, ktorí mali prežívania bez progresie (PFS) počas 1 roka bol 91 % (95 % CI: [85 % – 97 %]) pre dazatinib a 73 % (95 % CI: [54 % – 91 %]) pre imatinib. Pomer pacientov, ktorí mali PFS počas 2 rokov bol 86 % (95 % CI: [78 % – 93 %]) pre dazatinib a 65 % (95 % CI: [43 % – 87 %]) pre imatinib.

Z celkového počtu 43 % pacientov v skupine s dazatinibom a 82 % pacientov v skupine s imatinibom došlo k zlyhaniu liečby, ktoré bolo definované ako progresia ochorenia alebo prechod do druhej skupiny liečby (nedostatočná odpoveď, intolerancia skúšaného lieku, atď.).

Výskyt veľkej cytogenetickej odpovede (definovaný ako BCR-ABL/kontrola transkriptov $\leq 0,1$ % s RQ-PCR vo vzorke periférnej krvi) pred prechodom do druhej skupiny bol 29 % pre dazatinib a 12 % pre imatinib.

2. štúdia

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi rezistentnými alebo intolerantnými na imatinib (napr. pacienti, ktorí majú skúsenosť so signifikantnou toxicitou počas liečby imatinibom, ktorý vylučuje ďalšiu liečbu).

Dazatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 387 pacientov (288 rezistentní a 99 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 61 mesiacov. Väčšina pacientov (53 %) dostala predošlú liečbu imatinibom trvajúcu viac ako 3 roky. Väčšina rezistentných pacientov (72 %) užívala > 600 mg imatinibu. Okrem imatinibu dostalo 35 % pacientov aj predošlú cytotoxickú chemoterapiu, 65 % dostalo predošlú liečbu interferónom a 10 % bolo po predošlej transplantácii kmeňových buniek. Tridsaťosem percent pacientov malo na začiatku liečby mutácie, o ktorých je

známe, že vyvolávajú rezistenciu na imatinib. Medián trvania liečby dazatinibom bol 24 mesiacov, pričom doposiaľ bolo 51 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Výsledky účinnosti sú uvedené v **Tabuľke 11**. MCyR sa dosiahla u 55 % pacientov rezistentných na imatinib a u 82 % pacientov intolerantných na imatinib. Pri minimálne 24-mesačnom sledovaní malo len 21 z 240 pacientov, ktorí dosiahli MCyR, progresiu ochorenia a nedosiahli medián trvania MCyR.

Na základe Kaplan-Meierových odhadov si 95 % (95 % CI: [92 % – 98 %]) pacientov udržalo MCyR počas 1 roka a 88 % (95 % CI: [83 % – 93 %]) si udržalo MCyR počas 2 rokov. Pomer pacientov, ktorí si udržali CCyR počas roka bol 97 % (95 % CI: [94 % – 99 %]) a počas 2 rokov bol 90 % (95 % CI: [86 % – 95 %]). Štyridsaťdva percent pacientov rezistentných na imatinib bez predchádzajúcej MCyR na imatinib (n=188) dosiahlo MCyR s dazatinibom.

Vyskytlo sa 45 odlišných BCR-ABL mutácií u 38 % pacientov zúčastnených v tejto štúdii. Úplná hematologická odpoveď alebo MCyR bola dosiahnutá u pacientov majúci množstvo BCR-ABL mutácií súvisiacich s rezistenciou na imatinib okrem T315I. Podiel MCyR v 2. roku bol podobný či pacienti mali nejakú základnú BCR-ABL mutáciu, P-loop mutáciu alebo nemali mutáciu (63 %, 61 % a 62 %).

Medzi pacientmi rezistentnými na imatinib bol odhadovaný pomer PFS 88 % (95 % CI: [84 %–92 %]) v 1. roku a 75 % (95 % CI: [69 % – 81 %]) v 2 roku. Medzi pacientmi intolerantnými na imatinib bol odhadovaný pomer PFS 98 % (95 % CI: [95 % – 100 %]) v 1. roku a 94% (95 % CI: [88 % – 99 %]) v 2 roku. Pomer veľkej molekulárnej odpovede po 24 mesiacoch bol 45 % (35 % pre imatinib rezistentných pacientov a 74 % pre imatinib intolerantných pacientov).

Akcelerovaná fáza CML

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi intolerantnými alebo rezistentnými na imatinib. Dazatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 174 pacientov (161 rezistentní a 13 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 82 mesiacov. Medián trvania liečby dazatinibom bol 14 mesiacov, pričom doposiaľ bolo 31 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (hodnotený u 41 pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 46 %. Ďalšie výsledky účinnosti sú uvedené v **Tabuľke 11**.

Myeloidná blastická fáza CML

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi intolerantnými alebo rezistentnými na imatinib. Dazatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 109 pacientov (99 rezistentní a 10 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 48 mesiacov. Medián trvania liečby dazatinibom bol 3,5 mesiacov, pričom doposiaľ bolo 12 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (hodnotený u 19 pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 68 %. Ďalšie výsledky účinnosti sú uvedené v **Tabuľke 11**.

Lymfoidná blastická fáza CML a Ph+ ALL

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi v lymfoidnej blastickej fáze CML alebo s Ph+ ALL, ktorí boli rezistentní alebo intolerantní na predošlú liečbu imatinibom. Dazatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 48 pacientov v lymfoidnej blastickej fáze CML (42 rezistentní a 6 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 28 mesiacov. Medián trvania liečby dazatinibom bol 3 mesiace s 2 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (všetkých 22 liečených pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 50 %. Okrem toho dazatinib 70 mg dvakrát denne užívalo 46 pacientov s Ph+ ALL (44 rezistentní a 2 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 18 mesiacov. Medián trvania liečby dazatinibom bol 3 mesiace, pričom doposiaľ bolo 7 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (všetkých 25 liečených pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 52 %. Ďalšie výsledky účinnosti sú uvedené v **Tabuľke 11**. Za zmienku stojí, že veľká hematologická odpoveď (MaHR) bola dosiahnutá rýchlo (väčšinou do 35 dní od prvého podania dazatinibu u pacientov v lymfoidnej blastickej fáze CML, a do 55 dní u pacientov s Ph+ ALL).

Tabuľka 11: Účinnosť dazatinibu vo fáze II klinických štúdií s jednou skupinou^a

	Chronická fáza (n=387)	Akcelerovaná fáza (n=174)	Myeloidná blastová fáza (n=109)	Lymphoidná blastová fáza (n=48)	Ph+ ALL (n=46)
Pomer hematologickej odpovede^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)
Trvanie MaHR (%; Kaplan-Meierove odhady)					
1. rok	n/a	79 % (71 – 87)	71 % (55 – 87)	29 % (3 – 56)	32 % (8 – 56)
2. rok	n/a	60 % (50 – 70)	41 % (21 – 60)	10 % (0 – 28)	24 % (2 – 47)
Cytogenetická odpoveď^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)
Prežívanie (%; Kaplan-Meierove odhady)					
Bez progresie					
1. rok	91 % (88 – 94)	64 % (57 – 72)	35 % (25 – 45)	14 % (3 – 25)	21 % (9 – 34)
2. rok	80 % (75 – 84)	46 % (38 – 54)	20 % (11 – 29)	5 % (0 – 13)	12 % (2 – 23)
Celková					
1. rok	97 % (95 – 99)	83 % (77 – 89)	48 % (38 – 59)	30 % (14 – 47)	35 % (20 – 51)
2. rok	94 % (91 – 97)	72 % (64 – 79)	38 % (27 – 50)	26 % (10 – 42)	31 % (16 – 47)

Údaje uvedené v tabuľke sú zo štúdií s užívanou začiatočnou dávkou 70 mg dvakrát denne. Pozri časť 4.2 pre odporúčajúcu začiatočnú dávku.

^a Čísla v bold fonte sú výsledky primárneho koncového ukazovateľa.

^b Kritéria hematologickej odpovede (všetky odpovede boli potvrdené po 4 týždňoch): Veľká hematologická odpoveď: (MaHR) = úplná hematologická odpoveď (CHR) + žiadna prítomnosť leukémie (NEL).

CHR (chronická CML): WBC ≤ zdravotníckeho zariadenia ULN, trombocyty < 450 000/mm³, bez blastov alebo promyelocytov v periférnej krvi, < 5% myelocytov plus metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20% a žiadne extramedulárne postihnutie.

CHR (pokročilá CML/Ph+ ALL): WBC ≤ zdravotníckeho zariadenia ULN, ANC ≥ 1000/mm³, trombocyty ≥ 100 000/mm³, bez blastov alebo promyelocytov v periférnej krvi, blasty kostnej drene ≤ 5%, < 5% myelocytov plus metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20% a žiadne extramedulárne postihnutie.

NEL: rovnaké kritéria ako pre CHR ale ANC ≥ 500/mm³ a < 1000/mm³, alebo trombocyty ≥ 20 000/mm³ a ≤ 100 000/mm³.

^c Kritéria cytogenetickej odpovede: úplná (0 % Ph+ metafáza) alebo čiastočná (> 0 % – 35 %). MCyR (0 % – 35 %) kombinovaná úplná a čiastočná odpoveď.

n/a = neaplikovateľný; CI = interval spoľahlivosti; ULN = horný limit normálneho rozpätia.

Výsledok u pacientov s transplantáciou kostnej drene po liečbe dazatinibom nie je úplne zhodnotený.

Klinické štúdie fázy III u pacientov s CML v chronickej, akcelerovanej alebo myeloidnej blastovej fáze a Ph+ ALL, ktorí boli rezistentní alebo netolerovali imatinib

Dve randomizované, otvorené štúdie sa vykonali na zhodnotenie účinnosti dazatinibu podávaného jedenkrát denne v porovnaní s dazatinibom podávaným dvakrát denne. Výsledky uvedené nižšie sú založené na minimálne 2-ročnom a 7-ročnom následnom sledovaní po začatí liečby dazatinibom.

1. štúdia

V štúdií s chronickou fázou CML bola MCyR primárnym koncovým ukazovateľom u pacientov rezistentných na imatinib. MCyR bola hlavným sekundárnym koncovým ukazovateľom pri celkovej dennej dávke u pacientov rezistentných na imatinib. Ďalšie sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali

trvania MCyR, PFS a celkového prežívania. Z celkového počtu 670 pacientov, z ktorých bolo 497 rezistentných na imatinib, boli pacienti v skupinách randomizovaní na dazatinib v dávke 100 mg jedenkrát denne, 140 mg jedenkrát denne, 50 mg dvakrát denne alebo 70 mg dvakrát denne. Medián trvania liečby všetkých pacientov stále liečených s minimálne 5-ročným následným sledovaním (n=205) bol 59 mesiacov (rozpätie 28 – 66 mesiacov). Medián trvania liečby všetkých pacientov po 7-ročnom následnom sledovaní bol 29,8 mesiaca (rozpätie < 1 – 92,9 mesiaca).

Účinnosť sa dosiahla vo všetkých skupinách liečených dazatinibom v dávkovacej schéme jedenkrát denne dokazujúc porovnateľnú účinnosť (nie horšiu) dávkovacej schémy dvakrát denne primárneho koncového ukazovateľa účinnosti (rozdiel v MCyR 1,9 %, 95 % interval spoľahlivosti [-6,8 % -10,6 %]); schéma dávkovania 100 mg jedenkrát denne však potvrdila zlepšenú bezpečnosť a znášateľnosť. Výsledky účinnosti sú uvedené v **Tabuľkách 12 a 13**.

Tabuľka 12: Účinnosť dazatinibu v štúdiu fázy III optimalizácie dávky: rezistencia alebo intolerancia na imatinib chronická fáza CML (2-ročné výsledky)^a

Všetci pacienti		n=167
Pacienti rezistentní na imatinib		n=124
Pomer hematologickej odpovede^b (%) (95 % CI)		
CHR		92 % (86 – 95)
Cytogenetická odpoveď^c (%) (95 % CI)		
MCyR		
	všetci pacienti	63 % (56 – 71)
	pacienti rezistentní na imatinib	59 % (50 – 68)
CCyR		–
	všetci pacienti	50 % (42 – 58)
	pacienti rezistentní na imatinib	44 % (35 – 53)
Veľká molekulárna odpoveď u pacientov, ktorí dosiahli CCyR^d (%) (95 % CI)		
	všetci pacienti	69 % (58 – 79)
	pacienti rezistentní na imatinib	72 % (58 – 83)

^a Výsledky hlásené pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne.

^b Kritéria hematologickej odpovede (všetky odpovede potvrdené po 4 týždňoch): Kompletná hematologická odpoveď (CHR) (chronická CML): WBC ≤ ULN zdravotníckeho zariadenia, trombocyty < 450,000/mm³, žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, <5 % myelocytov plus metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20 % a žiadne extramedulárne postihnutia.

^c Kritéria cytogenetickej odpovede: úplná (0 % Ph+ meta fáza) alebo čiastočná (> 0 % – 35 %). MCyR (0 % – 35 %) kombinácie s úplnými a čiastočnými odpoveďami.

^d Kritéria veľkej molekulárnej odpovede: Definované ako BCR-ABL/kontrola transkriptorov ≤ 0,1 % pomocou RQ-PCR vo vzorkách periférnej krvi.

Tabuľka 13: Dlhodobá účinnosť dazatinibu v 3. fáze štúdie optimalizácie dávky: rezistencia alebo intolerancia na imatinib pacienti s chronickou fázou CML^a

	Minimálne obdobie následného sledovania			
	1 rok	2 roky	5 rokov	7 rokov
Veľká molekulárna odpoveď				
všetci pacienti	NA	37 % (57/154)	44 % (71/160)	46 % (73/160)
pacienti rezistentní na imatinib	NA	35 % (41/117)	42 % (50/120)	43 % (51/120)
pacienti intolerantní na imatinib	NA	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)
Prežívanie bez progresie ochorenia^b				
všetci pacienti	90 % (86, 95)	80 % (73, 87)	51 % (41, 60)	42 % (33, 51)
pacienti rezistentní na imatinib	88 % (82, 94)	77 % (68, 85)	49 % (39, 59)	39 % (29, 49)
pacienti intolerantní na imatinib	97 % (92, 100)	87 % (76, 99)	56 % (37, 76)	51 % (32, 67)

Celkové prežívanie

všetci pacienti	96 % (93, 99)	91 % (86, 96)	78 % (72, 85)	65 % (56, 72)
pacienti rezistentní na imatinib	94 % (90, 98)	89 % (84, 95)	77 % (69, 85)	63 % (53, 71)
pacienti intolerantní na imatinib	100 % (100, 100)	95 % (88, 100)	82 % (70, 94)	70 % (52, 82)

^a Výsledky hlásené pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne.

^b Progresia bola definovaná ako zvýšenie počtu WBC, strata CHR alebo MCyR, $\geq 30\%$ zvýšenie v Ph+ metafáze, potvrdená AP/BP ochorenia alebo smrť. PFS bolo analyzované na princípe úmyslu liečiť (intent-to-treat) a pacienti boli následne sledovaní na udalosti vrátane dodatočnej liečby.

Na základe Kaplan-Meierových odhadov bol pomer pacientov liečených dazatinibom v dávke 100 mg jedenkrát denne, ktorí si udržali MCyR počas 18 mesiacov 93 % (95 % CI: [88 % – 98 %]).

Účinnosť bola tiež hodnotená u pacientov, ktorí boli intolerantní na imatinib. V tejto populácii pacientov, ktorí užívali 100 mg jedenkrát denne, bola MCyR dosiahnutá u 77 % a CCyR u 67 %.

2. štúdia

V štúdiu s pokročilou fázou CML a Ph+ ALL bola MaHR primárnym koncovým ukazovateľom. Z celkových 611 pacientov boli pacienti v skupinách randomizovaní dazatinibom buď v dávke 140 mg jedenkrát denne alebo 70 mg dvakrát denne. Medián trvania liečby bol priemerne 6 mesiacov (rozpätie 0,03 – 31 mesiacov).

Dávkovacia schéma jedenkrát denne poukázala porovnateľnú účinnosť (nie horšiu) s dávkovacou schémou dvakrát denne primárneho koncového ukazovateľa účinnosti (rozdiel v MaHR 0,8 %, 95 % interval spoľahlivosti [-7,1 % – 8,7 %]); dávkovacia schéma 140 mg jedenkrát denne však potvrdila zlepšenie bezpečnosti a znášateľnosti. Pomery odpovede sú uvedené v **Tabuľke 14**.

Tabuľka 14: Účinnosť dazatinibu v štúdiu fázy III optimalizácie dávky: Pokročilá fáza CML a Ph+ ALL (2-ročné výsledky)^a

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

^a Výsledky hlásené pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

^b Kritéria hematologickej odpovede (všetky kritéria boli potvrdené po 4 týždňoch): Veľká hematologická odpoveď: (MaHR) = úplná hematologická odpoveď (CHR) + bez prítomnosti leukémie (NEL).

CHR: WBC \leq ULN zdravotníckeho zariadenia, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\ 000/\text{mm}^3$, žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, blasty v kostnej dreni $\leq 5\%$, $< 5\%$ myelocyty plus metamyelocyty v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi $< 20\%$ a žiadne extramedulárne postihnutia.

NEL: rovnaké kritériá ako pre CHR ale ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ a $< 1000/\text{mm}^3$, alebo trombocyty $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ a $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

^c MCyR kombinácie oboch úplnej (0 % Ph+ metafáza) a čiastočnej ($> 0\%$ – 35 %) odpovede.

CI = interval spoľahlivosti ULN = horný limit normálneho rozpätia.

U pacientov s akcelerovanou fázou CML liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne sa nedosiahol medián trvania MaHR a medián celkového prežívania a medián PFS bol 25 mesiacov.

U pacientov s myeloidnou blastovou fázou CML liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne bol medián trvania MaHR 8 mesiacov, medián PFS bol 4 mesiace a medián celkového prežívania bol 8 mesiacov. U pacientov s lymfoidnou blastovou fázou CML liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne bol medián trvania MaHR 5 mesiacov, medián PFS bol 5 mesiacov a medián celkového prežívania bol 11 mesiacov.

Medián trvania MaHR u pacientov s Ph+ALL liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne bol 5 mesiacov, medián PFS bol 4 mesiace a medián celkového prežívania bol 7 mesiacov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s CML

Zo 130 pacientov s chronickou fázou CML (CML-CP) liečených v dvoch pediatrických štúdiách, otvorené, nerandomizované klinické skúšanie s nastavovaním dávky I. fáza a otvorené, nerandomizované klinické skúšanie II. fáza, bolo 84 pacientov (výhradne z klinického skúšania II. fázy) novo diagnostikovaných s CML-CP a 46 pacientov (17 z klinického skúšania I. fázy a 29 z klinického skúšania II. fázy), bolo rezistentných alebo intolerantných na predchádzajúcu liečbu imatinibom. Deväťdesiat sedem zo 130 pediatrických pacientov s CML-CP sa liečilo dazatinibom tabletami v dávke 60 mg/m² jedenkrát denne (maximálna dávka 100 mg jedenkrát denne u pacientov s vyšším BSA). Pacienti sa liečili až do progresie ochorenia alebo do neakcetovateľnej toxicity.

Kľúčové koncové ukazovatele účinnosti boli: kompletná cytogenetická odpoveď (CCyR), veľká cytogenetická odpoveď (MCyR) a veľká molekulárna odpoveď (MMR). Výsledky sú uvedené v tabuľke 15.

**Tabuľka 15: Účinnosť dazatinibu u pediatrických pacientov s CML-CP
Kumulatívna odpoveď v priebehu času s obdobím minimálneho následného sledovania.**

	3 mesiace	6 mesiacov	12 mesiacov	24 mesiacov
CCyR				
(95 % CI)				
Novo diagnostikovaní (N = 51) ^a	43,1 % (29,3; 57,8)	66,7 % (52,1; 79,2)	96,1 % (86,5; 99,5)	96,1 % (86,5; 99,5)
Predtým imatinib (N = 46) ^b	45,7 % (30,9; 61,0)	71,7 % (56,5; 84,0)	78,3 % (63,6; 89,1)	82,6 % (72,2)
MCyR				
(95 % CI)				
Novo diagnostikovaní (N = 51) ^a	60,8 % (46,1; 74,2)	90,2 % (78,6; 96,7)	98,0 % (89,6; 100)	98,0 % (89,6; 100)
Predtým imatinib (N = 46) ^b	60,9 % (45,4; 74,9)	82,6 % (68,6; 92,2)	89,1 % (76,4; 96,4)	89,1 % (76,4; 96,4)
MMR				
(95 % CI)				
Novo diagnostikovaní (N = 51) ^a	7,8 % (2,2; 18,9)	31,4 % (19,1; 45,9)	56,9 % (42,2; 70,7)	74,5 % (60,4; 85,7)
Predtým imatinib (N = 46) ^b	15,2 % (6,3; 28,9)	26,1 % (14,3; 41,1)	39,1 % (25,1; 54,6)	52,2 % (36,9; 67,1)

^a Pacienti z pediatrickej štúdie II. fázy s novo diagnostikovanou CML-CP, ktorí užívali perorálnu tabletovú formu

b Pacienti z pediatrickej štúdie I. fázy a II. fázy s CML-CP s rezistenciou alebo intoleranciou na imatinib, ktorí užívali perorálnu tabletovú formu

V pediatrickej štúdii I. fázy po minimálne 7 rokoch následného sledovania bol u 17 pacientov s CML-CP s rezistenciou alebo intoleranciou na imatinib medián trvania PFS 53,6 mesiaca a miera OS bola 82,4 %.

V pediatrickej štúdii II. fázy bola u pacientov, ktorí užívali tabletovú formu odhadnutá 24-mesačná miera PFS u 51 pacientov s novo diagnostikovanou CML-CP 94,0 % (82,6; 98,0) a 81,7 % (61,4; 92,0) u 29 pacientov s CML-CP s rezistenciou/intoleranciou na imatinib. Po 24 mesiacoch následného sledovania bolo OS u novo diagnostikovaných pacientov 100 % a 96,6 % u pacientov rezistentných alebo intolerantných na imatinib. V pediatrickej štúdii II. fázy progredoval do blastovej fázy CML 1 novo diagnostikovaný pacient a 2 pacienti rezistentní alebo intolerantní na imatinib.

33 novo diagnostikovaných pediatrických pacientov s CML-CP dostalo dazatinib prášok na perorálnu suspenziu v dávke 72 mg/m². Táto dávka predstavuje o 30% nižšiu expozíciu v porovnaní s odporúčanou dávkou. U týchto pacientov, CCyR a MMR po 12 mesiacoch boli CCyR: 87,9 % [95 % CI: (71,8-96,6)] a MMR: 45,5 % [95 % CI: (28,1-63,6)].

U pediatrických pacientov s CML-CP liečených dazatinibom predtým exponovaných imatinibu boli na konci liečby detegované mutácie: T315A, E255K a F317L. E255K a F317L však boli detegované aj pred liečbou. Na konci liečby neboli detegované žiadne mutácie u novo diagnostikovaných pacientov s CML-CP.

Pediatrickí pacienti s ALL

Účinnosť dazatinibu v kombinácii s chemoterapiou sa hodnotila v pivotnej štúdii s pediatrickými pacientmi s novo diagnostikovanou Ph+ ALL počas jedného roka.

V tejto multicentrickej, historicky kontrolovanej štúdii II. fázy s dazatinibom pridaným k štandardnej chemoterapii u 106 pediatrických pacientov s novo diagnostikovanou Ph+ ALL, z nich 104 pacienti mali potvrdenú Ph+ ALL, dostalo dazatinib v dennej dávke 60 mg/m² s nepretržitou schémou podávania až do 24 mesiacov v kombinácii s chemoterapiou. Osemdesiatdva pacientov dostalo výlučne tablety dazatinibu a 24 pacientov dostalo dazatinib prášok na perorálnu suspenziu minimálne jedenkrát, 8 z nich dostalo výlučne dazatinib prášok na perorálnu suspenziu. Základný režim chemoterapie bol rovnaký ako sa použil v skúšaní AIEOP-BFM ALL 2000 (protokol chemoterapeutického štandardu chemoterapie s viacerými látkami). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo 3-ročné prežívanie bez udalosti (EFS), ktoré bolo 65,5 % (55,5; 73,7).

Miera minimálnej reziduálnej choroby (MRD, minimal residual disease) negativity hodnotená pomocou prestavby Ig/TCR bola na konci konsolidácie 71,7 % u všetkých liečených pacientov. Ak sa táto miera zakladala na 85 pacientoch s hodnotiteľnými posudkami Ig/TCR, odhad bol 89,4 %. Miery MRD negativity na konci indukcie a konsolidácie podľa meraní pomocou prietokovej cytometrie boli 66,0 % a 84,0 %, v uvedenom poradí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dazatinibu sa hodnotila u 229 dospelých zdravých jedincov a u 84 pacientov.

Absorpcia

Dazatinib sa u pacientov po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva, pričom maximálne koncentrácie sa dosiahnu medzi 0,5 – 3 hodinami. Po perorálnom podaní je vzostup priemernej expozície (AUC_τ) približne úmerný prírastku dávky v celom rozmedzí dávok od 25 mg do 120 mg dvakrát denne. U pacientov je celkový priemerný konečný polčas dazatinibu približne 5 – 6 hodín.

Údaje od zdravých jedincov, ktorým sa podala jednorazová 100 mg dávka dazatinibu po 30 minútach po jedle s vysokým obsahom tuku, poukázali na 14 % zvýšenie priemernej hodnoty AUC dazatinibu. Požitie jedla s nízkym obsahom tuku 30 minút pred užitím dazatinibu viedlo k 21 % zvýšeniu

priemernej hodnoty AUC dazatinibu. Pozorované vplyvy jedla nepredstavujú klinicky významné zmeny v expozícii. Variabilita expozície dazatinibu je vyššia v stavoch nalačno (47 % CV) v porovnaní so stavmi s nízkoúčinným jedlom (39 % CV) a jedlom s vysokým obsahom tuku (32 % CV).

Na základe PK analýzy populácie pacientov, je za odhadovanú variabilitu expozície dazatinibu zodpovedná hlavne variabilita biologickej dostupnosti (44 % CV) medzi jednotlivými udalosťami a v menšej miere je zodpovedná variabilita biologickej dostupnosti medzi jednotlivcami a variabilita klírensu medzi jednotlivcami (30 % a 32 % CV, v uvedenom poradí). Neočakáva sa, že náhodná variabilita expozície medzi jednotlivými udalosťami ovplyvní kumulatívnu expozíciu a účinnosť alebo bezpečnosť.

Distribúcia

U pacientov má dazatinib veľký zdanlivý distribučný objem (2505 l), variačný koeficient (CV% 93 %), čo svedčí o tom, že liek sa v rozsiahlej miere distribuuje do extravaskulárneho priestoru. Pri klinicky významných koncentráciách dazatinibu bola väzba na plazmatické bielkoviny približne 96 % na základe *in vitro* experimentov.

Biotransformácia

Dazatinib sa u ľudí v rozsiahlej miere metabolizuje, pričom do tvorby metabolitov sú zapojené viaceré enzýmy. U zdravých jedincov, ktorým bolo podaných 100 mg dazatinibu označeného [¹⁴C], predstavoval nezmenený dazatinib 29 % cirkulujúcej rádioaktivity v plazme. Plazmatická koncentrácia a *in vitro* meraná aktivita svedčia o tom, že nie je pravdepodobné, že metabolity dazatinibu majú významnú úlohu v pozorovanej farmakológii lieku. CYP3A4 je hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus dazatinibu.

Eliminácia

Priemerný terminálny polčas dazatinibu je 3 hodiny až 5 hodín. Priemerný zdanlivý perorálny klírens je 363,8 l/hod. (CV% 81,3 %).

Prevláda vylučovanie stolicou, prevažne vo forme metabolitov. Po jednorazovej perorálnej dávke dazatinibu označeného [¹⁴C] sa približne 89 % dávky vylúčilo do 10 dní, pričom 4 % rádioaktivity sa zistilo v moči a 85 % rádioaktivity sa zistilo v stolici. Nezmenený dazatinib predstavoval 0,1 % dávky v moči a 19 % dávky v stolici, pričom zvyšok dávky bol vo forme metabolitov.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku jednorazovej dávky dazatinibu bol hodnotený u 8 jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, ktorí užívali dávku 50 mg a u 5 jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene, ktorí užívali dávku 20 mg v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými jedincami, ktorí užívali dávku 70 mg dazatinibu. Priemerné C_{max} dazatinibu upravené na dávku 70 mg sa znížili o 47 % a AUC o 8 % u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. U jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa priemerné C_{max} upravené na dávku 70 mg znížili o 43 % a AUC o 28 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dazatinib a jeho metabolity sú v minimálnej miere vylučované obličkami.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika dazatinibu sa hodnotila u 104 pediatrických pacientov s leukémiou alebo solídny nádormi (72 dostalo tabletovú formu a 32 dostalo prášok na perorálnu suspenziu).

V pediatrickej farmakokinetickej štúdií, sa u 21 pacientov s CP-CML a u 16 pacientov s Ph+ ALL zdá podobná expozícia dazatinibu normalizovanej dávky (C_{avg} , C_{min} a C_{max}).

Farmakokinetika tabletovej formy dazatinibu sa hodnotila u 72 pediatrických pacientov s recidívou leukémie alebo s refraktérnou leukémiou alebo so solídny nádormi s perorálnou dávkou v rozsahu od 60 do 120 mg/m² jedenkrát denne a 50 až 110 mg/m² dvakrát denne. Údaje dvoch štúdií boli spojené a potvrdili, že sa dazatinib rýchlo absorboval. Pri všetkých hladinách dávok a vekových

skupinách sa pozoroval priemerný Tmax medzi 0,5 a 6 hodinami a priemerný polčas v rozsahu od 2 do 5 hodín. PK dazatinibu potvrdila proporionalitu dávky so zvýšením expozície v súvislosti s dávkou, čo sa pozorovalo u pediatrických pacientov. Medzi deťmi a dospelými sa nepozorovali žiadne významné rozdiely PK dazatinibu. Pri rôznych hladinách dávok sa geometrické priemery normalizovanej dávky dazatinibu C_{max}, AUC (0-T) a AUC (INF) ukázali medzi deťmi a dospelými podobné. PPK simulácia na základe modelu predpovedala, že telesná hmotnosť odstupňuje odporúčanie na dávkovanie opísané pre tablety v časti 4.2, očakáva sa, že poskytne podobnú expozíciu pre tabletu v dávke 60 mg/m². Tieto údaje sa majú zohľadniť, ak sa pacienti prestávajú z tabliet na prášok na perorálnu suspenziu alebo naopak.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Profil predklinickej bezpečnosti dazatinibu sa hodnotil v sérii štúdií *in vitro* a *in vivo* na myšiach, potkanoch, opiciach a králikoch.

Primárna toxicita sa vyskytla v gastrointestinálnom, hematopoetickom a lymfoidnom systéme. Gastrointestinálna toxicita bola limitovaná dávkou u potkanov a opíc, keďže črevo bolo hlavným cieľovým orgánom. U potkanov boli minimálne až mierne poklesy v parametroch erytrocytov sprevádzané zmenami kostnej drene; u opíc sa podobné zmeny vyskytli s nižšou incidenciou. Lymfoidná toxicita u potkanov pozostávala z lymfoidnej deplécie lymfatických uzlín, sleziny a týmusu a zníženej hmotnosti lymfoidných orgánov. Zmeny v gastrointestinálnom, hematopoetickom a lymfoidnom systéme boli reverzibilné po ukončení liečby.

Obličkové zmeny u opíc liečených počas 9 mesiacov sa obmedzovali na zvýšenie prirodzenej mineralizácie v obličkách. Kožné krvácanie bolo pozorované v štúdiu akútnej jednorazovej perorálnej dávky u opíc, ale nebolo pozorované v štúdiách opakovanej dávky ani u opíc ani u potkanov. U potkanov dazatinib inhiboval agregáciu trombocytov *in vitro* a predĺžil čas krvácania z kutikuly *in vivo*, ale nevyvolal spontánne krvácanie.

Aktivita dazatinibu *in vitro* v teste hERG a teste na Purkyňových vláknach svedčí o možnom predĺžení repolarizácie srdcových komôr (QT interval). V štúdiu s jednorazovou dávkou *in vivo* na opiciach, ktoré boli pri vedomí a sledované telemetricky, však neboli žiadne zmeny v QT intervale, ani v tvare vlny na EKG.

Dazatinib nebol mutagénny v testoch *in vitro* na bakteriálnych bunkách (Amesov test) a nebol genotoxický v teste *in vivo* na potkaních mikronukleoch. Dazatinib mal klastogénny účinok *in vitro* na deliace sa ovariálne bunky čínskeho škrečka (CHO).

Dazatinib neovplyvnil obvyklú samčiu alebo samičiu fertilitu potkanov a včasnú štúdiu embryofetálneho vývoja, ale indukoval embryoletalitu v dávkach zodpovedajúcich klinickej expozícii u ľudí. V štúdiách embryofetálneho vývoja podobne spôsobil dazatinib embryoletalitu, ktorá bola spojená so zníženou veľkosťou vrhu u potkanov ako aj zmeny skeletu plodu u potkanov aj králikov. Tieto účinky sa vyskytovali pri dávkach, ktoré nespôsobovali toxické prejavy u matky naznačujúc, že dazatinib je selektívna toxická látka na reprodukciu od implementácie až počas celej organogenézy.

U myší vyvolal dazatinib imunosupresiu, ktorá súvisela s dávkou a bola účinne zvládnutá znížením dávky a/alebo zmenami dávkovacej schémy. Dazatinib mal fototoxický potenciál v teste fototoxicity *in vitro* zameranom na prenikanie neutrálnej červene do myších fibroblastov. Dazatinib sa považoval za nefototoxický *in vivo* po jednorazovom perorálnom podaní samičej bezsrstej myši v expozíciách zodpovedajúcich nanajviš 3-násobnej expozícii u ľudí po podaní odporúčanej terapeuticko- dávky (vychádzajúcej z AUC).

V dvojročnej štúdiu karcinogenity sa potkanom podávali perorálne dávky dazatinibu 0,3; 1 a 3 mg/kg/deň. Najvyššia dávka viedla k plazmatickej hladine expozície (AUC) vo všeobecnosti ekvivalentnej expozícii u ľudí pri odporúčanom rozsahu začiatkových dávok od 100 mg do 140 mg denne. Zistilo sa štatisticky významné zvýšenie celkovej incidence karcinómov skvamóznych buniek

a papilómov v maternici a krčku maternice u samičiek s vysokou dávkou a adenóm prostaty u samcov s nízkou dávkou. Význam týchto nálezov zo štúdie karcinogenity na potkanoch pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

celulóza, mikrokryštalická (E460)
laktóza, monohydrát
kroskarmelóza, sodná soľ
hydroxypropylcelulóza (E463)
stearát horečnatý (E470b)

Filmotvorná vrstva:

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
glycerol-monostearát (E471)
laurylsíran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v hliníkových-OPA/Al/PVC blistroch (kalendárové blistre alebo perforované blistre s jednotlivou dávkou) alebo vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a plastovou (HDPE) nádobou obsahujúcou silikagél.

Veľkosti balenia:

20 mg, 50 mg, 70 mg filmom obalené tablety:

Škatuľa obsahujúca 12 filmom obalených tabliet v 1 kalendárovom blistri.

Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet v 4 kalendárových blistroch, každý po 14 filmom obalených tabliet.

Škatuľa obsahujúca 12 x 1 a 60 x 1 filmom obalenú tabletu v perforovanom blistri s jednotlivou dávkou.

Škatuľa obsahujúca jednu fľašu so 60 filmom obalenými tabletami.

100 mg filmom obalené tablety

Škatuľa obsahujúca 10 filmom obalených tabliet v 1 kalendárovom blistri.

Škatuľa obsahujúca 10 x 1 a 30 x 1 filmom obalených tabliet v perforovanom blistri s jednotlivou dávkou.

Škatuľa obsahujúca jednu fľašu s 30 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Filmom obalené tablety obsahujú jadro tablety, okolo ktorého je filmotvorná vrstva na prevenciu zdravotníckych pracovníkov expozícii liečivu. Ak sa však filmom obalené tablety neúmyselne rozdrvia alebo zlomia, zdravotnícki pracovníci majú pri likvidácii použiť jednorazové rukavice používané na prácu s cytostatikami, aby sa minimalizovalo riziko expozície kože.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Dasatinib Sandoz 20 mg: 44/0392/18-S
Dasatinib Sandoz 50 mg: 44/0393/18-S
Dasatinib Sandoz 70 mg: 44/0394/18-S
Dasatinib Sandoz 100 mg: 44/0395/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. decembra 2018
Dátum posledného predĺženia: 22. februára 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023