

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Daruph 16 mg
Daruph 40 mg
Daruph 55 mg
Daruph 63 mg
Daruph 79 mg
Daruph 111 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Daruph 16 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15,8 mg dazatinibu (bezvodého).

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 21 mg monohydrátu laktózy.

Daruph 40 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 39,5 mg dazatinibu (bezvodého).

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 53 mg monohydrátu laktózy.

Daruph 55 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 55,3 mg dazatinibu (bezvodého).

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg monohydrátu laktózy.

Daruph 63 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 63,2 mg dazatinibu (bezvodého).

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 85 mg monohydrátu laktózy.

Daruph 79 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 79,0 mg dazatinibu (bezvodého).

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 107 mg monohydrátu laktózy.

Daruph 111 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 110,6 mg dazatinibu (bezvodého).

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 149 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Daruph 16 mg filmom obalené tablety

Biele až takmer biele, okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným „15.8“ na jednej strane s priemerom 5,5 mm.

Daruph 40 mg filmom obalené tablety

Biele až takmer biele, okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným „39.5“ na jednej strane s priemerom 7 mm.

Daruph 55 mg filmom obalené tablety

Svetložlté až žlté, okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným „55.3“ na jednej strane s priemerom 7 mm.

Daruph 63 mg filmom obalené tablety

Biele až takmer biele, okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným „63.2“ na jednej strane s priemerom 8,5 mm.

Daruph 79 mg filmom obalené tablety

Biele až takmer biele, okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným „79.0“ na jednej strane s priemerom 9,5 mm.

Daruph 111 mg filmom obalené tablety

Biele až takmer biele, okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným „110.6“ na jednej strane s priemerom 11 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Daruph je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s:

- novodiagnostikovaným pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) chronickej myeloidnej leukémie (CML) v chronickej fáze (CML-CP).
- chronickou, akcelerovanou alebo blastickou fázou CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu zahŕňajúcu imatinib.
- akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) s Ph+ a lymfoidnou blastovou CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu.

Daruph je indikovaný na liečbu pediatrických pacientov s:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti v diagnostikovaní a liečbe pacientov s leukémiou.

Daruph má vyššiu biologickú dostupnosť ako iné lieky obsahujúce dazatinib a nemožno ho s nimi zamieňať (pozri časť 4.4). Na dosiahnutie podobnej expozície bola dávka lieku Daruph znížená o 21 % v porovnaní s inými liekmi obsahujúcimi dazatinib. V prípade prechodu medzi liekmi obsahujúcimi dazatinib je potrebné dodržať odporúčania pre dávkovanie zamýšľaného lieku.

Dávkovanie

Dospelí pacienti

Odporúčaná začiatková dávka v chronickej fáze CML-CP je 79 mg lieku Daruph jedenkrát denne.

Odporúčaná začiatková dávka v akcelerovanej, myeloidnej alebo lymfoidnej blastovej fáze (pokročilá fáza) CML alebo Ph+ ALL je 111 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

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

Dávkovanie u detí a dospelujúcich je na základe telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1). Dazatinib sa podáva perorálne jedenkrát denne buď vo forme filmom obalených tabliet alebo prášku na perorálnu suspenziu. Dávka sa má na základe zmien v telesnej hmotnosti prepočítať každé 3 mesiace alebo, ak je to potrebné, častejšie. Filmom obalené tablety dazatinibu sa neodporúčajú pre pacientov vážiacich menej ako 10 kg; u týchto pacientov sa má použiť dazatinib prášok na perorálnu suspenziu. Zvýšenie alebo zníženie dávky sa odporúča na základe individuálnej reakcie pacienta a znášanlivosti. U detí vo veku do 1 roka nie sú žiadne skúsenosti s liečbou dazatinibom.

Daruph filmom obalené tablety a dazatinib prášok na perorálnu suspenziu nie sú bioekvivalentné. Pacienti, ktorí sú schopní tablety prehĺtať a žiadajú si zmenu liečby z dazatinibu prášku na perorálnu suspenziu na Daruph, alebo pacienti, ktorí nie sú schopní tablety prehĺtať a žiadajú si zmenu liečby z lieku Daruph na dazatinib prášok na perorálnu suspenziu, tak môžu spraviť pod podmienkou, že sa dodržia odporúčania správneho dávkovania pre liekovú formu.

Odporúčané začiatkové denné dávkovanie filmom obalených tabliet lieku Daruph pre pediatrických pacientov je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Dávkovanie filmom obalených tabliet lieku Daruph pre pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP alebo ALL s Ph+

<i>Telesná hmotnosť (kg)^a</i>	<i>Denná dávka lieku Daruph (mg)</i>
10 až < 20	32
20 až < 30	48
30 až < 45	55
≥ 45	79

^a Filmom obalené tablety lieku Daruph sa neodporúčajú pre pacientov vážiacich menej ako 10 kg; u týchto pacientov sa má použiť dazatinib prášok na perorálnu suspenziu.

Trvanie liečby

V klinických štúdiách s dospelými s Ph+ CML-CP, akcelerovanou, myeloidnou alebo lymfoidnou blastovou fázou (pokročilou fázou) CML, alebo ALL s Ph+ a s pediatrickými pacientmi s Ph+ CML-CP sa v liečbe dazatinibom pokračovalo až do progresie ochorenia alebo až dovtedy, kým u pacienta nevznikla 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 dazatinibom u pediatrických pacientov s ALL s Ph+ podávala nepretržite, pridala sa k za sebou idúcim blokom základnej chemoterapie s maximálnym trvaním 2 rokov. U pacientov, ktorí podstúpia následnú transplantáciu kmeňových buniek, sa dazatinib môže podávať počas ďalšieho roka po transplantácii.

Na dosiahnutie odporúčanej dávky je Daruph dostupný ako 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg a 111 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 rovné 111 mg jedenkrát denne (chronická fáza CML) alebo 142 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 s Ph+ CML-CP

Dávka (maximálna dávka na deň) (mg)	
Začiatková dávka	Zvýšenie
32	40
48	55
55	71
79	95

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

Úprava dávky kvôli nežiaducim reakciám

Myelosupresia

V klinických štúdiách sa myelosupresia zvládala prerušením liečby, 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.

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

Tabuľka 3: Úprava dávkovania počas neutropénie a trombocytopénie u dospelých

Dospelí s chronickou fázou CML (začiatková dávka 79 mg jedenkrát denne)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1 Prerušte liečbu až dovtedy, kým nebude ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Pokračujte v liečbe pôvodnou začiatkovou dávkou. 3 Ak bude počet trombocytov < $25 \times 10^9/l$ a/alebo ak dôjde k opakovanému poklesu ANC < $0,5 \times 10^9/l$ trvajúcemu dlhšie ako 7 dní, zopakujte krok 1 a pokračujte v liečbe zníženou dávkou 63 mg jedenkrát denne v druhej epizóde. V tretej epizóde, dávku ďalej znížte na 40 mg jedenkrát denne (u novodiagnostikovaných 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 111 mg jedenkrát denne)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $10 \times 10^9/l$	<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 dovtedy, kým nebude ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 20 \times 10^9/l$ a pokračujte pôvodnou začiatkovou dávkou. 3 Ak dôjde k opakovanej cytopénii, zopakujte krok 1 a pokračujte v liečbe zníženou dávkou 79 mg jedenkrát denne (druhá epizóda) alebo 63 mg jedenkrát denne (tretia epizóda). 4 Ak cytopénia súvisí s leukémiou, zvážte zvýšenie dávky na 142 mg jedenkrát denne.

ANC: 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).		
2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, prerušte liečbu až dovtedy, kým nebude ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75 \times 10^9/l$ a pokračujte s pôvodnou začiatočnou dávkou alebo so zníženou dávkou.		
3. Ak dôjde k opakovanej cytopénii, zopakujte punkciu/biopsiu kostnej drene a pokračujte v liečbe so zníženou dávkou.		
Dávka (maximálna dávka na deň) (mg)		
Pôvodná začiatočná dávka	Zníženie dávky o 1 úroveň reduction	Zníženie dávky o 2 úrovne
Daruph	Daruph	Daruph
32	16	*
47	32	16
55	48	40
79	63	55

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 dazatinibom sa má prerušiť a potom sa môže v liečbe pokračovať so zníženou dávkou. Dočasné zníženia dávok kvôli stredne závažným stupňom cytopénie a odpovedi ochorenia sa majú vykonať podľa potreby.

U pediatrických pacientov s ALL s Ph+ 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 dazatinibom 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 vyšetrenie kostnej drene na posúdenie celularity a percenta blastov. Ak je celularita kostnej drene $< 10\%$, liečba dazatinibom sa má prerušiť až do ANC $> 500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), kedy možno liečbu obnoviť s plnou 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 začiatočnej závažnosti nežiaducej reakcie. U pacientov s chronickou fázou CML, ktorí dostávali dávku 79 mg jedenkrát denne sa odporúča dávku znížiť na 63 mg jedenkrát denne, v prípade potreby ďalej znížiť z 63 mg jedenkrát denne na 40 mg jedenkrát denne. U pacientov s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL, ktorí dostávali dávku 111 mg jedenkrát denne, sa odporúča dávku znížiť na 79 mg jedenkrát denne, v prípade potreby ďalej znížiť zo 79 mg jedenkrát denne na 40 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 ALL s Ph+ s nehematologickými nežiaducimi reakciami sa má v prípade potreby znížiť dávka o 1 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 1 týždňa, má sa zvážiť postup s použitím diuretík alebo kortikosteroidov alebo oboch súčasne (pozri časti 4.4 a 4.8). Po vymiznutí prvej udalosti sa má zvážiť opätovné začatie liečby dazatinibom v dávke na rovnakej úrovni. Po vymiznutí nasledujúcej udalosti sa má opätovne začať liečba dazatinibom v zníženej dávke o 1 úroveň. Po vymiznutí závažnej udalosti (3. alebo 4. stupňa) 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 dazatinibom je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.5). Ak je to možné, má sa vybrať alternatívna súbežná liečba bez alebo s minimálnym potenciálom enzýmovej inhibície. Ak sa dazatinib musí podávať so silným inhibítorom CYP3A4, zvážte zníženie dávky na:

- 32 mg denne u pacientov užívajúcich tabletu lieku Daruph 111 mg denne.
- 16 mg denne u pacientov užívajúcich tabletu lieku Daruph 79 mg denne.
- 16 mg denne u pacientov užívajúcich tabletu lieku Daruph 55 mg denne.

U pacientov užívajúcich Daruph 48 mg alebo 32 mg denne zvážte prerušenie podávania lieku Daruph pokým sa neukončí liečba inhibítorom CYP3A4 alebo prestavenie na nižšiu dávku s liekovou formou prášok na perorálnu suspenziu. Pred opätovným začatím podávania lieku Daruph je potrebné po ukončení podávania inhibítora obdobie na elimináciu liečiva („washout“) približne 1 týždeň. Predpokladá sa, že tieto znížené dávky dazatinibu upravujú 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 dazatinibu nie je tolerovaný, buď ukončíte liečbu silným inhibítorom CYP3A4, alebo prerušte liečbu dazatinibom pokým sa neukončí liečba inhibítorom. Pred zvýšením dávky dazatinibu je potrebné po ukončení podávania inhibítora obdobie na elimináciu 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 začiatkovú dávku. Dazatinib sa však musí používať s opatnosťou 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 novodiagnostikovanou 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.

Achlórhýdria/hypochlórhýdria

Plazmatická koncentrácia dazatinibu môže byť znížená u pacientov so zníženou kyslosťou žalúdka (pozri časť 4.5). V takýchto situáciách môže byť potrebná úprava dávky.

Spôsob podávania

Daruph sa musí podávať perorálne.

Filmom obalené tablety sa nesmú drviť, deliť ani žuvať, aby sa zachovala konzistencia dávkovania a minimalizovalo sa 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 vo forme prášku na perorálnu suspenziu je tiež dostupný pre pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP a ALL s Ph+ a dospelých pacientov s CML-CP, ktorí nevedia tablety prehltávať.

Daruph sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla a má sa užívať pravidelne buď ráno alebo večer (pozri časť 5.2). Daruph sa nesmie užívať s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Daruph má vyššiu biologickú dostupnosť ako iné lieky obsahujúce dazatinib a nemožno ho s nimi zamieňať. V prípade prechodu medzi liekmi obsahujúcimi dazatinib je potrebné dodržať odporúčania pre dávkovanie zamýšľaného lieku (pozri časť 4.2).

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, itrakonazol, 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 ľubovník 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).

Znížená kyslosť žalúdka

U pacientov užívajúcich Daruph môžu byť plazmatické koncentrácie dazatinibu ovplyvnené pH žalúdka. Farmakokinetické údaje ukazujú, že na uvoľnenie liečiva z lieku je potrebné kyslé prostredie, a preto môže byť absorpcia znížená u pacientov s vysokým pH v žalúdku alebo s achlórhydriou, ako napríklad po použití určitých liekov (antacidá, H₂-antihistaminiká, inhibítory protónovej pumpy), pri určitých ochoreniach (napr. atrofická gastritída, perniciózna anémia, chronická infekcia *Helicobacter pylori*) a po chirurgických zákrokoch (vagitómia, gastrektómia). Pri zmene lieku obsahujúceho dazatinib je potrebné vziať do úvahy závislosť na pH (napr. plazmatická koncentrácia dazatinibu sa môže znížiť po prechode z lieku Daruph na iný liek s obsahom dazatinibu u pacientov s vysokým pH v žalúdku). Aby sa minimalizoval vplyv zníženia expozície dazatinibu, odporúča sa užívať H₂ antagonisty a inhibítory protónovej pumpy 2 hodiny po podaní lieku Daruph (pozri časť 4.5). Lieky s obsahom hydroxidu hlinitého/hydroxidu horečnatého sa majú podávať maximálne 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po podaní dazatinibu (pozri časť 4.5).

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Na základe záverov farmakokinetickej štúdie s jednorazovou dávkou pacienti s ľahkou, stredne závažnou alebo závažnou 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 chronickej myeloidnej leukémie (CML) alebo s ALL s Ph+ ako u pacientov v chronickej fáze CML. U dospelých pacientov s pokročilou fázou CML alebo s ALL s Ph+ liečených dazatinibom v monoterapii sa kontrola kompletného krvného obrazu (CBC, complete blood counts) 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 ALL s Ph+ liečených dazatinibom v kombinácii s chemoterapiou sa má kontrola CBC vykonať pred začatím každého bloku chemoterapie a ak je to klinicky indikované. Počas konsolidačných blokov chemoterapie sa má kontrola CBC vykonať každé 2 dni až do zotavenia (pozri časti 4.2 a 4.8). Myelosupresia je obvykle reverzibilná a zvyčajne bola zvládnutá dočasným prerušením liečby dazatinibom 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, ktorí užívali odporúčanú dávku dazatinibu (n = 304), sa u 1 % pacientov vyskytlo ťažké krvácanie do centrálného nervového systému (CNS). 1 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 naznačujú hodnotenia krvných doštičiek in vitro a in vivo, 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 štúdiu fázy III u pacientov s novodiagnostikovanou chronickou fázou CML bola hlásená 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 ALL s Ph+, ktorí dostávali dazatinib v odporúčanej dávke (n = 304), bola hlásená 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 boli hlásené pľúcny edém 3. alebo 4. stupňa u 1 % pacientov 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 môže vyžadovať torakocentézu a oxygenoterapiu. Nežiaduce reakcie retencie tekutín boli zvyčajne zvládnuté pomocou podporných opatrení zahŕňajúcich podávanie diuretík a krátkodobého podávania 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 zlyhania 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) bola hlásená v súvislosti s liečbou dazatinibom (pozri časť 4.8). V týchto prípadoch bola hlásená PAH po začatí liečby dazatinibom, a to aj po viac ako 1 roku liečby.

Pacienti majú byť vyšetrení na prejavy a príznaky 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 plúcneho ochorenia. Pacienti, u ktorých sa po začatí liečby vyvinie dyspnoe a únava, majú byť vyšetrení na vylúčenie bežných etiológií zahŕňajúcich pleurálny výpotok, plúcny edém, anémiu alebo plúcnu infiltráciu. V súlade s odporúčaniami pre zvládanie 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 štúdiu fázy III s novodiagnostikovanou chronickou fázou CML mal 1 pacient (< 1 %) v každej skupine hlásený predĺžený QTc ako nežiaducu reakciu. Medián zmien v QTcF oproti východiskovým hodnotám bol 3,0 ms u pacientov liečených dazatinibom v porovnaní s 8,2 ms u pacientov liečených imatinibom. 1 pacient (< 1 %) v každej skupine mal QTcF > 500 ms. U 865 pacientov s leukémiou liečených dazatinibom v klinických štúdiách fázy II boli priemerné zmeny oproti východiskovým hodnotám QTc intervalu s korekciou podľa metódy Fridericia (QTcF) 4 – 6 ms; horné 95 % intervaly spoľahlivosti pre všetky priemerné zmeny oproti východiskovým hodnotám boli < 7 ms (pozri časť 4.8).

Z 2 182 pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom, ktorí užívali dazatinib v klinických štúdiách, malo 15 (1 %) predĺženie QTc hlásené ako nežiaduci účinok. 21 z týchto pacientov (1 %) malo QTcF > 500 ms.

Dazatinib sa musí podávať s opatrnosťou pacientom, u ktorých došlo alebo u ktorých môže dôjsť k predĺženiu QTc. Patria k nim pacienti s hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou, pacienti s vrodeným syndrómom dlhého QT, pacienti užívajúci antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT, a pacienti liečení vysokými kumulatívnymi dávkami antracyklínu. Hypokaliémia alebo hypomagneziémia sa majú pred podaním dazatinibu upraviť.

Srdcové nežiaduce reakcie

Dazatinib sa skúmal v randomizovanej klinickej štúdiu s 519 pacientmi s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze, ktorá zahŕňala pacientov s predošlými srdcovými ochoreniami. Srdcové nežiaduce reakcie – kongestívne srdcové zlyhanie/srdcová dysfunkcia, perikardiálny výpotok, arytmie, palpitácie, predĺženie QT intervalu a infarkt myokardu (vrátane úmrtia) – boli hlásené u pacientov užívajúcich dazatinib. Srdcové nežiaduce reakcie 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 perkutánná koronárna intervencia, dokázané ochorenie koronárnych artérií) majú byť starostlivo sledovaní na klinické prejavy alebo príznaky zodpovedajúce srdcovej dysfunkcii, ako sú bolesť na hrudníku, dýchavičnosť a potenie.

Ak sa tieto klinické prejavy alebo príznaky vyvinú, lekárom sa odporúča prerušiť podávanie dazatinibu a zväziť potrebu alternatívnej liečby špecifickej pre CML. Po ich vymiznutí má byť pred obnovením liečby dazatinibom vykonané funkčné posúdenie. Dazatinib môže byť znovu podávaný v pôvodnej dávke pri miernych/stredne závažných nežiaducich reakciách (≤ 2 . stupeň) a znovu

podávaný v redukovanej dávke 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 spájajú so vznikom trombotickej mikroangiopatie (TMA), čo zahŕňa hlásenia jednotlivých prípadov pre dazatinib (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta, ktorý užíva dazatinib, vyskytnú laboratórne alebo klinické nálezy spájané s 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 potrebná konzultácia s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu dazatinibom, majú byť pozorne sledovaní na 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 u pediatrických pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze (Ph+ CML-CP) rezistentnými/intolerantnými na imatinib a s predtým neliečenými pediatrickými pacientmi s Ph+ CML-CP po minimálne 2 rokoch liečby boli hlásené 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 prípadov zahŕňalo prípady oneskorenej fúzie epifýz, osteopénie, spomalenia rastu a gynekomastie (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 boli u novodiagnostikovaných pediatrických pacientov s ALL s Ph+ po maximálne 2 rokoch liečby hlásené nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou spojené s rastom kostí a vývojom u 1 (0,6 %) pacienta. Týmto prípadom bola osteopénia 1. stupňa.

U pediatrických pacientov liečených dazatinibom sa v klinických skúšaniach 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. Odporúča sa monitorovanie rastu kostí a vývoja u pediatrických pacientov.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. 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 (23 mg) sodíka v 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 v priemere 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 vytesňovanie a jeho klinická dôležitosť nie sú známe.

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie dazatinibu

Keď sa dazatinib podával po 8 dňoch, kedy sa raz denne večer podával v dávke 600 mg rifampicín, silný induktor 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 podávanie dexametazónu, slabého induktora CYP3A4, s dazatinibom je dovolené; predpokladá sa, že AUC dazatinibu sa pri súbežnom podávaní s dexametazónom zníži približne o 25 %, čo pravdepodobne nie je klinicky významné.

Antagonisty H₂-histamínového receptora a inhibítory protónovej pumpy

V štúdií s podaním jednorazovej dávky 111 mg lieku Daruph 22 hodín po štyroch dňoch podávania 40 mg omeprazolu v rovnovážnom stave znížila hodnota AUC dazatinibu o 20 % a hodnota C_{max} dazatinibu o 38 %. Za účelom minimalizovania vplyvu zníženia expozície dazatinibu sa odporúča užívať H₂ antagonisty a inhibítory protónovej pumpy 2 hodiny po podaní lieku Daruph (pozri časť 4.4).

V štúdií napodobňujúcej stav achlórhydrie opakovanými dávkami omeprazolu (40 mg denne) u zdravých dobrovoľníkov nalačno, podanie jednorazovej 140 mg dávky lieku Daruph 10,5 hodiny po poslednej dávke omeprazolu znížilo priemernú expozíciu (AUC) lieku Daruph o 46 %.

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 štúdií so zdravými jedincami jednorazová 100 mg dávka dazatinibu (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) 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 viacerých 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 s opatnosťou u pacientov liečených dazatinibom (pozri časť 4.4).

In vitro údaje poukazujú na 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).

Dazatinib sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu dazatinibom. Ak sa dazatinib 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 dazatinibom sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebola fertilita samcov a samíc potkanov ovplyvnená liečbou dazatinibom (pozri časť 5.3). Lekári a iní zdravotníci pracovníci majú prekonzultovať s pacientmi mužského pohlavia 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 sa u nich môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie, ako sú 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 v monoterapii pri všetkých dávkach testovaných v klinických štúdiách (N = 2 900) zahŕňajúcich 324 dospelých pacientov s novodiagnostikovanou chronickou fázou CML, 2 388 dospelých pacientov rezistentných alebo intolerantných na imatinib s chronickou alebo s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL a 188 pediatrických pacientov.

U 2 712 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 novodiagnostikovanou chronickou fázou CML bol medián trvania liečby približne 60 mesiacov. Medián trvania liečby u 1 618 dospelých pacientov s chronickou fázou CML bol 29 mesiacov (rozsah 0 až 92,9 mesiaca). Medián trvania liečby u 1 094 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).

Väčšina pacientov liečených dazatinibom mala v určitom čase nežiaduce reakcie. V celkovej populácii 2 712 dospelých jedincov 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 nebol hlásený perikardiálny výpotok, pleurálny výpotok, pľúcny edém alebo pľúcna hypertenzia. Zo 130 pediatrických jedincov s CML-CP liečených dazatinibom sa u 2 (1,5 %) vyskytli nežiaduce reakcie, ktoré mali za následok ukončenie liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie, s výnimkou laboratórnych anomálií, boli hlásené u pacientov liečených dasatinibom v monoterapii v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh (tabuľka 5). Tieto reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); 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: Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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), infekčná 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>	hypersenzitivita (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, afektívna labilita, 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 ^b , 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 zrakových porúch, 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 zlyhanie/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, zvýšený troponín
<i>Zriedkavé</i>	cor pulmonale, myokarditída, akútne koronárny syndróm, zastavenie srdca, predĺženie PR na elektrokardiograme, ischemická choroba srdca, 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, gastroezofágová refluxná choroba
<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, porucha 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, svalový zápal, 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	
<i>Zriedkavé</i>	potrat
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
<i>Menej časté</i>	gynekomastia, porucha menštruácie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Veľmi časté</i>	periférny edém ⁱ , únava, pyrexia, edém tváre ^j

<i>Časté</i>	asténia, bolesť, bolesť na hrudi, generalizovaný edém ^{*k} , zimnica
<i>Menej časté</i>	malátnosť, iný povrchový edém ^l
<i>Zriedkavé</i>	porucha chôdze
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>Časté</i>	zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti
<i>Menej časté</i>	zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie gama-glutamyltransferázy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
<i>Časté</i>	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 zlyhanie, akútne srdcové zlyhanie, chronické srdcové zlyhanie, kongestívne srdcové zlyhanie, 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, vyrážku z tepla, milie, potničky, pustulárnu psoriázu, vyrážku, erytematóznu vyrážku, folikulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, pustulárnu vyrážku, vezikulárnu vyrážku, kožnú exfoliaciu, kožné podráždenie, toxickú kožnú erupciu, vezikulóznou urtikáriu a vaskulitickú vyrážku.
- ^f Po uvedení lieku na trh boli hlásené 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 Konjunktívny edém, edém oka, opuch oka, edém očného viečka, edém tváre, edém pier, makulárny edém, edém úst, orbitálny edém, periorbitálny edém, opuch tváre.
- ^k Nahromadenie tekutín, 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 v časti „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 boli hlásené 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 sú pleurálny výpotok, ascites, pľúcny edém a perikardiálny výpotok s povrchovým edémom alebo bez neho, možno súhrnne opísať ako „retenciu tekutín“. V štúdií s novodiagnostikovanou chronickou fázou CML po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania zahŕňali nežiaduce reakcie retencie tekutín súvisiace s dazatinibom pleurálny výpotok (28 %), povrchový edém (14 %), pľúcnu hypertenziu (5 %), generalizovaný edém (4 %) a perikardiálny výpotok (4 %). Kongestívne srdcové zlyhanie/dysfunkcia srdca a pľúcny edém boli hlásené u < 2 % pacientov.

V priebehu času bola kumulatívna miera výskytu 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. 17 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 závažný (3. alebo 4. stupeň) pleurálny výpotok súvisiaci s dazatinibom. Medián času do prvého výskytu pleurálneho výpotku súvisiaceho s dazatinibom \geq 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. 9 (12 %) pacientov podstúpilo terapeutickú torakocentézu.

6 % 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 i napriek prerušeniam liečby alebo úprave dávky.

Pozri v časti 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 katetrizáciou srdca) bola hlásená v súvislosti s expozíciou dazatinibom. V týchto prípadoch bola hlásená PAH po začatí liečby dazatinibom, a to aj po viac ako 1 roku liečby. Pacienti s PAH hlásenou počas liečby dazatinibom často užívali súbežné lieky 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 novodiagnostikovanou chronickou fázou CML 1 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 nebol u žiadnych ďalších pacientov hlásený QTcF > 500 ms.

V 5 klinických štúdiách fázy II s pacientmi s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu imatinibom sa vykonalo opakované EKG na začiatku liečby aj počas nej vo vopred určených časových intervaloch, vyhodnotené centrálné pre 865 pacientov liečených dazatinibom 70 mg (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) 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, so súvisiacim horným 95 % intervalom spoľahlivosti < 7 ms. Z 2 182 pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu imatinibom, ktorí v klinických štúdiách užívali dazatinib, 15 (1 %) pacientov hlásilo predĺženie QTc ako nežiaducu reakciu. 21 pacientov (1 %) malo QTcF > 500 ms (pozri časť 4.4).

Srdcové nežiaduce reakcie

Pacienti s rizikovými faktormi alebo srdcovým ochorením v anamnéze majú byť starostlivo sledovaní na prejavy alebo príznaky zodpovedajúce srdcovej dysfunkcii 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 štúdii fázy III na optimalizáciu dávky u pacientov s chronickou fázou CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom (medián trvania liečby 30 mesiacov) bol výskyt pleurálneho výpotku a kongestívneho srdcového zlyhania/srdcovej dysfunkcie nižší u pacientov liečených dasatinibom dávkou 100 mg (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) jedenkrát denne ako u pacientov liečených dasatinibom dávkou 70 mg (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) dvakrát denne. Myelosupresia sa vyskytla tiež menej často v skupine liečenej dávkou 100 mg (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) jedenkrát denne (pozri Abnormality laboratórných testov nižšie). Medián trvania liečby v skupine so 100 mg jedenkrát denne bol 37 mesiacov (rozsah 1 až 91 mesiacov). Kumulatívna miera výskytu vybraných nežiaducich reakcií, ktorá bola hlásená pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) jedenkrát denne, je uvedená v tabuľke 6a.

Tabuľka 6a: Vybrané nežiaduce reakcie hlásené v štúdii fázy III na optimalizáciu dávky (chronická fáza CML s intoleranciou alebo rezistenciou na imatinib)^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 fázy III na optimalizáciu dávky hlásené v populácii pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) jedenkrát denne (n = 165).

V štúdii fázy III na optimalizáciu 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 boli hlásené pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) jedenkrát denne, sú uvedené v tabuľke 6b. Schéma dávkovania 70 mg (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) dvakrát denne sa tiež skúmala. Schéma dávkovania 140 mg (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) jedenkrát denne preukázala porovnateľný profil účinnosti voči schéme dávkovania 70 mg (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) dvakrát denne, no s priaznivejším profilom bezpečnosti.

Tabuľka 6b: Vybrané nežiaduce reakcie hlásené v štúdii fázy III na optimalizáciu dávky: pokročilá fáza CML a Ph+ ALL^a

	140 mg (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) jedenkrát denne n = 304	
	Všetky stupne	3./4. stupeň
Preferovaný výraz	Percento (%) pacientov	
Hnačka	28	3
Retencia tekutín	33	7
Povrchový edém	15	< 1
Pleurálny výpotok	20	6
Generalizovaný edém	2	0

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

^a Výsledky štúdie fázy III na optimalizáciu dávky hlásené v populácii s odporúčanou začiatočnou dávkou 140 mg (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) jedenkrát denne (n = 304) pri 2-ročnej finálnej štúdií následného sledovania.

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

Vykonal sa navyše 2 štúdie s celkovo 161 pediatrickými pacientmi s ALL s Ph+, 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 pacientov dostávalo dazatinib v kombinácii s chemoterapiou s prerušovanou schémou podávania (2 týždne liečby, po ktorých nasledoval 1 až 2 týždne bez liečby) a 20 pacientov dostávalo dazatinib v kombinácii s chemoterapiou s neprerušovanou schémou podávania. U 126 pediatrických pacientov s ALL s Ph+ 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 2 pediatrických štúdiách s frekvenciou $\geq 10\%$ u pacientov s neprerušovanou schémou podávania sú uvedené v tabuľke 7. Za zmienku stojí, že pleurálna efúzia bola hlásená 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 ALL s Ph+ 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
Unava	10,3	0

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

Abnormality laboratórnych testov

Hematológia

V štúdií fázy III boli u pacientov s novodiagnostikovanou chronickou fázou CML užívajúcich dazatinib hlásené tieto 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 miery výskytu 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 k zotaveniu, pričom po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania bola liečba trvalo ukončená u 1,6 % pacientov. Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania bola kumulatívna miera trvalého ukončenia liečby z dôvodu myelosupresie 3. alebo 4. stupňa 2,3 %.

U pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom sa konzistentne vyskytovali cytopénie (trombocytopénia, neutropénia a anémia). Výskyt cytopénií bol však tiež zreteľne závislý od štádia ochorenia. Frekvencia hematologických abnormalít 3. a 4. stupňa je uvedená v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Hematologické laboratórne abnormality 3./4. stupňa podľa CTC 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			
Haematologické parametre				
Neutropénia	36	58	77	76
Trombocytopénia	23	63	78	74
Anémia	13	47	74	44

^a Výsledky štúdie fázy III na optimalizáciu dávky hlásené počas 2 rokov následného sledovania v rámci štúdie.

^b Výsledky štúdie CA180-034 pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) jedenkrát denne.

^c Výsledky štúdie CA180-035 pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) jedenkrát denne.

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

Kumulatívne miery výskytu cytopénie 3. alebo 4. stupňa u pacientov liečených dávkou 100 mg (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) jedenkrát denne boli podobné v 2. a 5. roku vrátane: neutropénie (35 % oproti 36 %), trombocytopénie (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 novodiagnostikovanou chronickou fázou CML bola hlásená hypofosfatémia 3. a 4. stupňa u 4 % pacientov liečených dazatinibom a zvýšenie hladín transamináz, kreatinínu a bilirubínu bolo hlásené u ≤ 1 % pacientov po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania. Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania bola kumulatívna miera výskytu hypofosfatémie 3. alebo 4. stupňa 7 %, kumulatívna miera výskytu zvýšenia hladín kreatinínu a bilirubínu 3. alebo 4. stupňa bola 1 % a kumulatívna miera výskytu zvýšenia hladín transamináz 3. alebo 4. stupňa zostala na 1 %. Nedošlo k žiadnemu prerušeniu liečby dazatinibom v dôsledku týchto biochemických laboratórnych parametrov.

2-ročné následné sledovanie

Zvýšenie hladín transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa bolo hlásené 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 bolo zvýšenie hladín hlásené so vyššou frekvenciou 1 až 7 %. Zvyčajne sa zvládlo znížením dávky alebo prerušením liečby. V štúdií fázy III na optimalizáciu dávky u pacientov s chronickou fázou CML sa vyskytlo zvýšenie hladín transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa u ≤ 1 % pacientov, pričom jeho výskyt bol podobne nízky vo všetkých 4 liečených skupinách. V štúdií fázy III na optimalizáciu dávky u pacientov s pokročilou fázou CML a Ph+ALL sa vyskytlo zvýšenie hladín transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa u 1 % až 5 % pacientov vo všetkých liečených skupinách.

Približne u 5 % pacientov liečených dazatinibom, ktorí mali normálne východiskové hladiny vápnika, vznikla v určitom čase počas štúdie prechodná hypokalciémia 3. alebo 4. stupňa. Znížené hladiny vápnika sa obvykle nespájali s klinickými symptómami. Pacienti, u ktorých vznikla hypokalciémia 3. alebo 4. stupňa, sa často zotavili po perorálnej suplementácii vápnika.

Hypokalciémia 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 hladiny kreatinínu 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u < 1 % pacientov s chronickou fázou CML a zvýšený výskyt od 1 do 4 % bol hlásený u pacientov s pokročilou fázou CML.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil dazatinibu, ktorý sa podával ako monoterapia 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 ALL s Ph+, bol konzistentný so známym bezpečnostným profilom dazatinibu u dospelých a s očakávanými účinkami chemoterapie, s výnimkou nižšieho výskytu pleurálneho výpotku u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

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

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

Osobitné populácie

Hoci 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 sú únava, pleurálny výpotok, dyspnoe, kašeľ, krvácanie do dolnej časti gastrointestinálneho traktu a porucha chuti, a tiež pravdepodobnejší výskyt menej často hlásených nežiaducich reakcií, ako sú abdominálna distenzia, závrat, perikardiálny výpotok, kongestívne srdcové zlyhanie 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 obmedzené na ojedinelé prípady. Najväčšie predávkovanie zodpovedajúce 221 mg lieku Daruph denne počas 1 týždňa bolo hlásené u 2 pacientov a u oboch došlo k signifikantnému zníženiu počtu trombocytov. Pretože sa dazatinib spája s myelosupresiou 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.4), pacienti, ktorí užili vyššiu ako odporúčanú dávku, majú byť dôkladne sledovaní na myelosupresiu 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

PDGFB β receptora. Dazatinib je silným subnanomolárnym inhibítorom BCR-ABL-kinázy s účinnosťou pri koncentrácii 0,6 - 0,8 nmol/l. Viaže sa na inaktívne aj aktívne konformácie enzýmu BCR-ABL.

Mechanizmus účinku

V podmienkach *in vitro* je dazatinib aktívny v leukemických bunkových líniách predstavujúcich varianty ochorenia citlivého a rezistentného na imatinib. Tieto predklinické štúdie ukazujú, že dazatinib môže prekonať rezistenciu na imatinib, ktorá je dôsledkom nadmernej expresie BCR-ABL, mutácií BCR-ABL-kinázovej domény, aktivácie alternatívnych signálnych dráh zahŕňajúcich kinázy rodiny SRC (LYN, HCK) a nadmernej expresie 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 blastickéj 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 pri všetkých fázach CML a Ph⁺ ALL u prvých 84 pacientov liečených a následne sledovaných až 27 mesiacov. Odpovede mali trvalý charakter vo všetkých fázach CML a pri Ph⁺ ALL.

Vykonal sa 4 jednoramenné, nekontrolované, otvorené klinické štúdie fázy II hodnotiace bezpečnosť a účinnosť dazatinibu u pacientov s CML v chronickej, akcelerovanej alebo myeloidnej blastickéj fáze, ktorí boli buď rezistentní, alebo intolerantní na imatinib. 1 randomizovaná, nekomparatívna štúdia sa vykonala u pacientov v chronickej fáze, u ktorých zlyhala úvodná liečba so 400 alebo 600 mg imatinibu. Počiatočná dávka dazatinibu bola 70 mg (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) dvakrát denne. Úpravy dávky boli povolené na zlepšenie účinnosti alebo zvládnutie toxicity (pozri časť 4.2).

2 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, 1 otvorená, randomizovaná, porovnávací štúdia fázy III bola vykonaná u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou chronickou fázou CML.

Účinnosť dazatinibu sa zakladá na miere hematologickej a cytogenetickej odpovede. Trvalý charakter odpovede a odhadovaná miera prežitia poukazujú na ďalší dôkaz o klinickom prínose dazatinibu.

V klinických štúdiách sa hodnotil celkový počet 2 712 pacientov, z ktorých 23 % bolo vo veku \geq 65 rokov a 5 % bolo vo veku \geq 75 rokov.

Chronická fáza CML – novodiagnostikovaná

Medzinárodná otvorená, multicentrická, randomizovaná, porovnávací štúdia fázy III sa vykonala s dospelými pacientmi s novodiagnostikovanou chronickou fázou CML. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcich buď dazatinib 100 mg (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) 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 (meranie 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 mieru CCyR a mieru kompletnej molekulárnej odpovede (CMR). Štúdia prebieha.

Celkovo 519 pacientov bolo randomizovaných do skupín: 259 do skupiny dazatinibu a 260 do skupiny imatinibu. Základné charakteristiky boli dobre vyvážené medzi 2 liečebnými skupinami s ohľadom na vek (medián veku bol 46 rokov pre dazatinibovú skupinu a 49 rokov pre imatinibovú skupinu s 10 % pacientov v dazatinibovej skupine a 11 % pacientov v imatinibovej skupine vo veku 65 rokov alebo starších), pohlavie (ženy 44 % v dazatinibovej skupine a 37 % v imatinibovej skupine), a rasu (kaukazská 51 % v dazatinibovej skupine a 55 % v imatinibovej skupine, ázijská 42 % v dazatinibovej

skupine a 37 % imatinibovej skupine). Na začiatku bola distribúcia Hasfordovho skóre podobná v dazatinibom a imatinibom liečenej skupine (nízke riziko: 33 % a 34 %, stredné riziko 48 % a 47 %, vysoké riziko: 19 % a 19 % v dazatinibovej skupine a imatinibovej skupine 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 prvolínióvú 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 prvolínióvú 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 dazatinibovej skupine dosiahol cCCyR v priebehu prvých 12 mesiacov liečby v porovnaní s pacientmi v imatinibovej skupine. Účinnosť dazatinibu bola konzistentne preukázaná v rôznych podskupinách, zahŕňajúc vek, pohlavie a východiskové Hasfordove skóre.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti zo štúdie fázy III s novodiagnostikovanými 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*
CCyR ^b	85,3 % (80,4 – 89,4)	73,5 % (67,7 – 78,7)	–
v priebehu 24 mesiacov			
cCCyR ^a	80,3 %	74,2 %	–
CCyR ^b	87,3 %	82,3 %	–
v priebehu 36 mesiacov			
cCCyR ^a	82,6 %	77,3 %	–
CCyR ^b	88,0 %	83,5 %	–
v priebehu 48 mesiacov			
cCCyR ^a	82,6 %	78,5 %	–
CCyR ^b	87,6 %	83,8 %	–
v priebehu 60 mesiacov			
cCCyR ^a	83,0 %	78,5 %	–
CCyR ^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)	–
Čas do cCCyR	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 2 po sebe idúcich udalostí (najmenej 28 dní odstup).

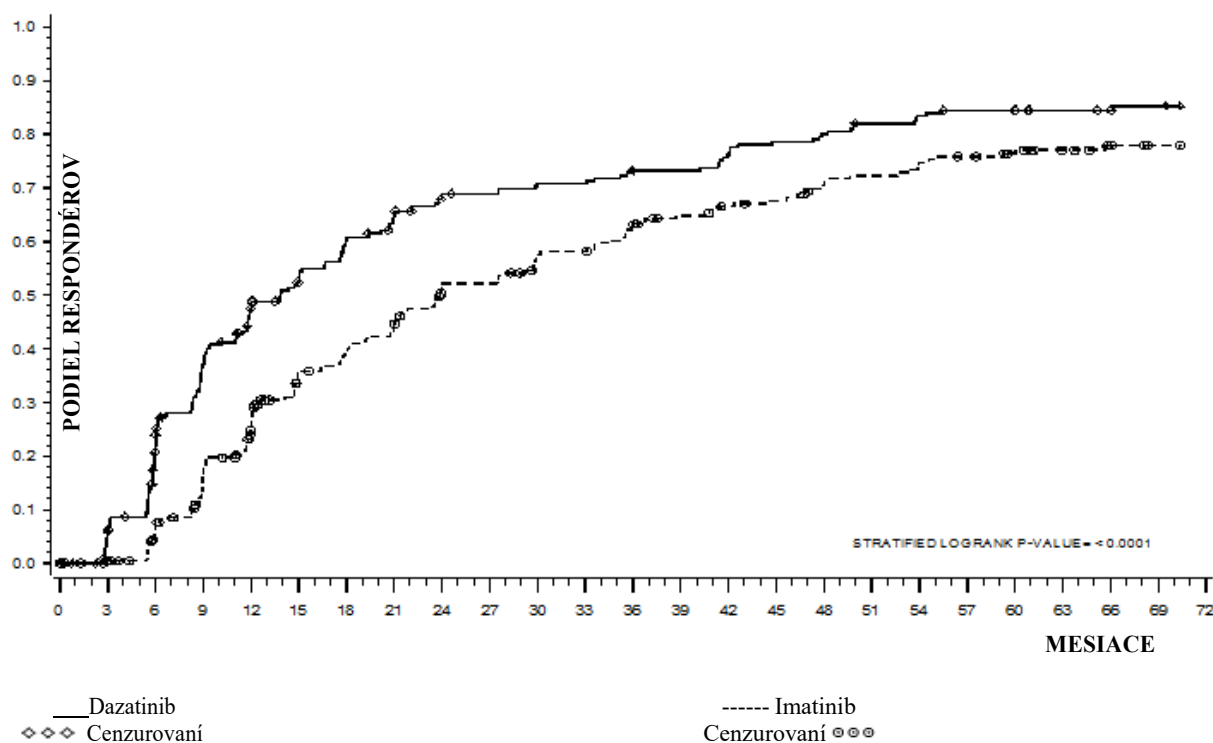
^b Kompletná cytogenetická odpoveď (CCyR) je založená na jednom cytogenetickom zhodnotení kostnej drene.

^c Veľká molekulárna 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 Hasfordovo skóre a uvedená štatistická významnosť na preddefinovanú nominálnu hodnotu významnosti. CI: interval spoľahlivosti

Po 60 mesačnom následnom sledovaní bol medián času do cCCyR 3,1 mesiaca v dazatinibovej skupine a 5,8 mesiaca v imatinibovej skupine u pacientov s potvrdenou CCyR. Medián času do MMR bol po 60 mesačnom následnom sledovaní 9,3 mesiaca v dazatinibovej skupine a 15,0 mesiacov v imatinibovej skupine 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.

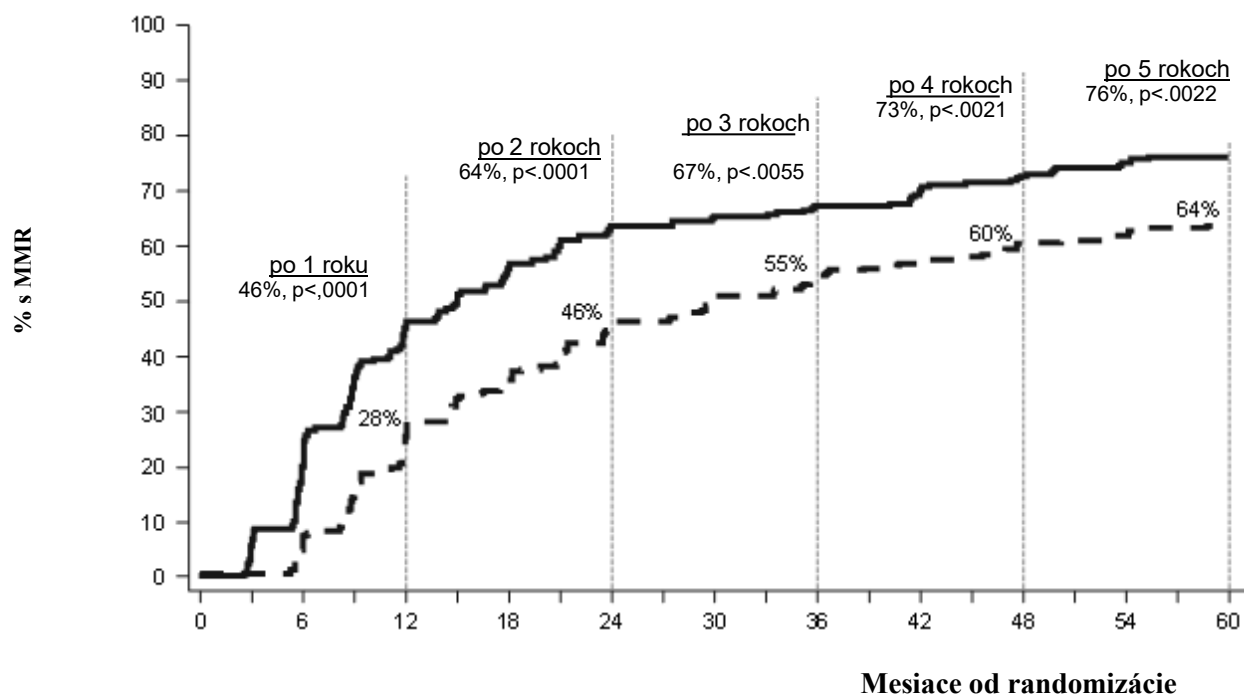
Graf 1: Odhad času veľkej molekulárnej odpovede (MMR) podľa Kaplan-Meiera

SKUPINA	#RESPONDÉRI/ # RANDOMIZOVANÍ	POMER RIZIKA (95 % CI)
Dazatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dazatinib v porovnaní s 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 zhodné 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.

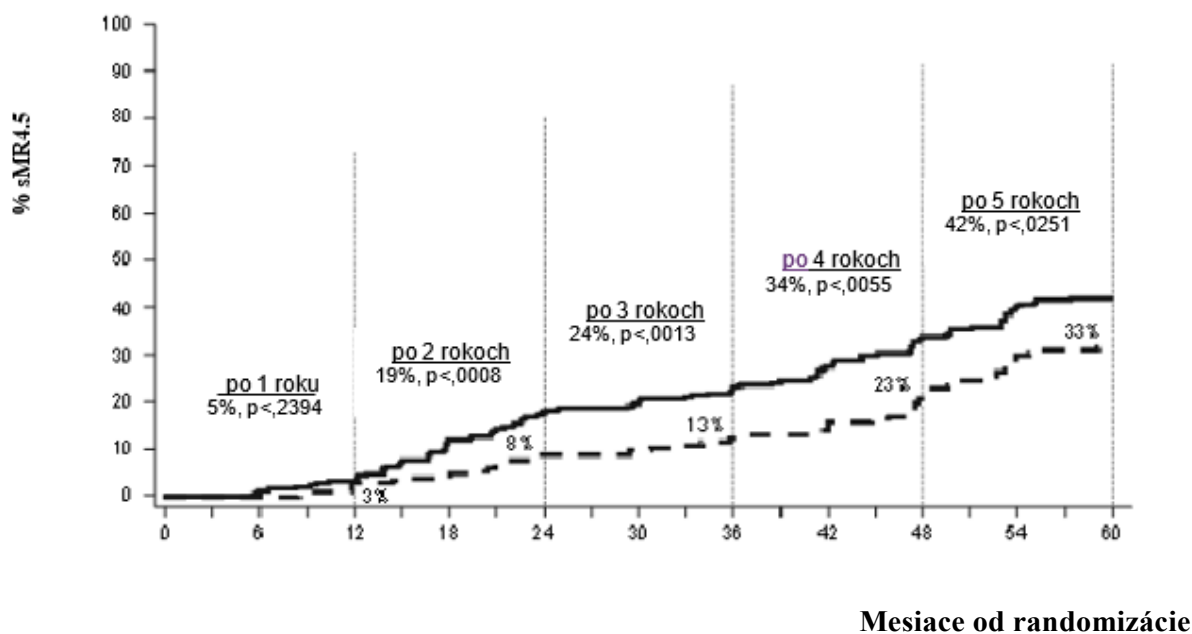
Graf 2: Hodnoty MMR v priebehu času – všetci randomizovaní pacienti v štúdiu fázy III s novodiagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML



_____	Dazatinib 100 mg jedenkrát denne	<u>N</u>
-----	Imatinib 400 mg jedenkrát denne	259
		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 % proti 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 % proti 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 štúdiu fázy III s novodiagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML

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

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

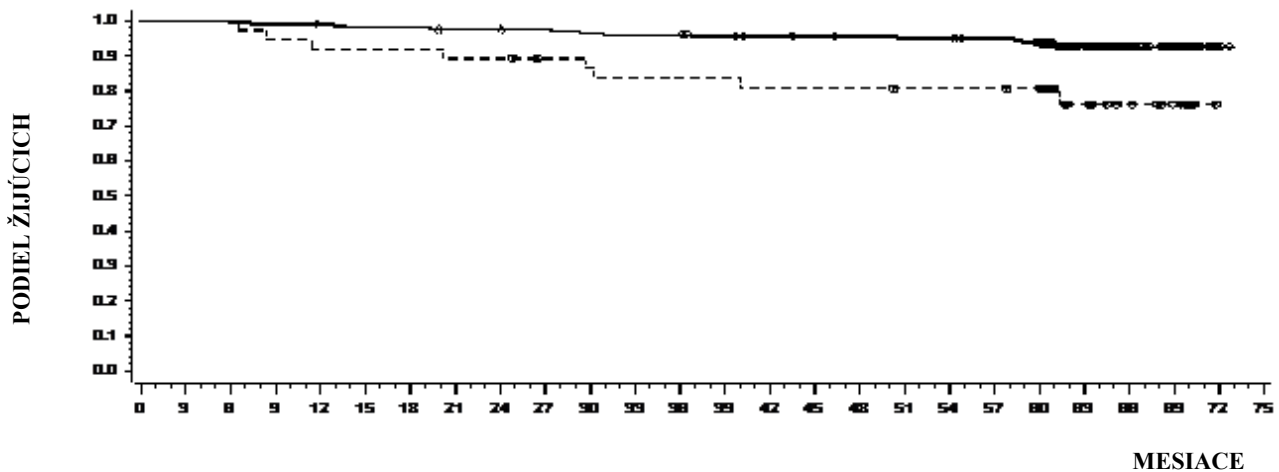
V ďalšej analýze dosiahlo viac pacientov liečených dazatinibom (84 %) skorú molekulárnu odpoveď (definovanú ako hladiny BCR-ABL ≤ 10 % po 3 mesiacoch) v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom (64 %). Pacienti s dosiahnutou skorou molekulárnou odpoveďou mali nižšie riziko transformácie, vyšší pomer 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 ≤ 10 % a > 10 % po 3 mesiacoch

Dazatinib N = 235	Pacienti s BCR-ABL ≤ 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 ≤ 10 % po 3 mesiacoch než u tých, ktorí ju nedosiahli.

Graf 4: Grafické znázornenie orientačných bodov celkového prežívania pri dazatinibe pomocou hladiny BCR-ABL ($\leq 10\%$ alebo $> 10\%$) po 3 mesiacoch v štúdií fázy III snovodiagnostikovanými pacientmi s chronickou fázou CML



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 detegovalo 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 2 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 (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) dvakrát denne) alebo s imatinibom (400 mg dvakrát denne). Prechod do alternatívnej liečebnej skupiny bol povolený vtedy, ak pacienti vykazovali

prejavu 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 dosiať bolo 44 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov) a 3 mesiace pre skupinu s imatinibom (pričom dosiať bolo 10 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov). Pred prechodom do druhej skupiny liečby dosiahlo CHR v skupine s dazatinibom 93 % 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 Kaplanových-Meierových odhadov bol pomer pacientov, ktorí si udržali MCyR počas 1 roka 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 Kaplanových-Meierových odhadov bol pomer pacientov, ktorí prežívali bez progresie (PFS) počas 1 roka 91 % (95 % CI: [85 – 97 %]) pre dazatinib a 73 % (95 % CI: [54 – 91 %]) pre imatinib. Pomer pacientov, ktorí prežívali bez progresie 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 $\leq 0,1$ % pomocou 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 (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) 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. 38 % pacientov malo na začiatku liečby mutácie, o ktorých je známe, že vyvolávajú rezistenciu na imatinib. Medián trvania liečby dazatinibom bol 24 mesiacov, pričom dosiať bolo 51 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 11. MCyR sa dosiahla u 55 % pacientov rezistentných na imatinib a 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 Kaplanových-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 %]). 42 % 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 zaradených do tejto štúdie. Úplná hematologická odpoveď alebo MCyR bola dosiahnutá u pacientov majúcich množstvo BCR-ABL mutácií súvisiacich s rezistenciou na imatinib okrem T315I. Podiel MCyR v 2. roku bol podobný či pacienti mali akúkoľvek 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 (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) 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 dosiať 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 (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) 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 dosiať 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 jedným ramenom 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 (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) 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, pričom dosiať boli 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 (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) dvakrát denne užívalo spolu 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 dosiať bolo 7 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Miera veľkej molekulárnej odpovede (všetkých 25 liečených pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bola 52 %. 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 od prvého podania dazatinibu u pacientov s Ph+ ALL).

Tabuľka 11: Účinnosť dazatinibu v klinickej štúdií fázy II s jedným ramenom^a

	Chronická fáza (n = 387)	Akcelerovaná fáza (n = 174)	Myeloidná blastová fáza (n = 109)	Lymfoidná 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 (%; Kaplanove-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 (%; Kaplanove-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)
Celkovo					
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 so začiatčnou dávkou 70 mg (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) dvakrát denne.

Informácie o odporúčanej začiatčnej dávke pozri v časti 4.2.

^a Čísla uvedené tučným písmom sú výsledky primárnych koncových ukazovateľov.

^b Kritériá 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 ≤ ULN v danom zariadení, ANC ≥ 1 000/mm³, trombocyty ≥ 100 000/mm³, bez blastov alebo promyelocytov v periférnej krvi, blasty v kostnej dreni ≤ 5 %, < 5 % myelocytov plus metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20 % a žiadne extramedulárne postihnutie.

NEL: rovnaké kritériá ako pre CHR, ale ANC ≥ 500/mm³ a < 1 000/mm³ alebo trombocyty ≥ 20 000/mm³ a ≤ 100 000/mm³.

^c Kritériá cytogenetickej odpovede: úplná (0 % Ph+ metafázy) alebo čiastočná (> 0 – 35 %). MCyR (0 – 35 %) zahŕňa úplné aj čiastočné odpovede.

n/a: neaplikovateľné; CI: interval spoľahlivosti; ULN: horná hranica referenčného 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 intolerantní voči imatinibu

2 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 dvojročnom a sedemročnom 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 trvanie MCyR, PFS a celkového prežitia. Z celkového počtu 670 pacientov, z ktorých bolo 497 rezistentných na imatinib, boli pacienti v skupinách randomizovaní na dazatinib v dávke 100 mg (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) jedenkrát denne, 140 mg (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) jedenkrát denne, 50 mg (čo zodpovedá 40 mg lieku Daruph) dvakrát denne alebo 70 mg (čo

zodpovedá 55 mg lieku Daruph) dvakrát denne. Medián trvania liečby všetkých pacientov stále liečených s minimálne 5-ročným následným sledovaním (n = 205) bol 59 mesiacov (rozpätie 28 až 66 mesiacov). Medián trvania liečby všetkých pacientov po 7-ročnom následnom sledovaní bol 29,8 mesiaca (rozpätie < 1 až 92,9 mesiaca).

Účinnosť sa dosiahla vo všetkých skupinách liečených dazatinibom v dávkovacej schéme jedenkrát denne dokazujú porovnateľnú účinnosť (nie horšiu) dávkovacej schémy dvakrát denne primárneho koncového ukazovateľa účinnosti (rozdiel v MCyR 1,9 %, 95 % CI [-6,8 – 10,6 %]); schéma dávkovania 100 mg (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) jedenkrát denne však potvrdila zlepšenú bezpečnosť a znášanlivosť. 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)
Cytogenická 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^d 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 (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) 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+ metafáza) alebo čiastočná (> 0 – 35 %). MCyR (0 – 35 %) zahŕňa úplné aj čiastočné odpovede.

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

Tabuľka 13: Dlhodobá účinnosť dazatinibu v štúdiu fázy III 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 (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) jedenkrát denne.

^b Progresia bola definovaná ako zvýšenie počtu WBC, strata CHR alebo MCyR, ≥ 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 do udalosti vrátane dodatočnej liečby.

n/a: neaplikovateľné.

Na základe Kaplanových-Meierových odhadov bol pomer pacientov liečených dazatinibom v dávke 100 mg (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) 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 (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) jedenkrát denne bola MCyR dosiahnutá u 77 % a CCyR u 67 %.

2. štúdia

V štúdií s pokročilou fázou CML a Ph+ ALL bola MaHR primárnym koncovým ukazovateľom. Spolu 611 pacientov bolo randomizovaných buď do skupiny s dazatinibom v dávke 140 mg (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) jedenkrát denne alebo do skupiny s dazatinibom 70 mg (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) dvakrát denne. Medián trvania liečby bol približne 6 mesiacov (rozsah 0,03 až 31 mesiacov).

Dávkovacia schéma jedenkrát denne preukázala porovnateľnú účinnosť (neinferioritu) s dávkovacou schémou dvakrát denne z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa účinnosti (rozdiel v MaHR 0,8 %, 95 % CI [-7,1 – 8,7 %]); dávkovacia schéma 140 mg (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) jedenkrát denne však preukázala lepšiu bezpečnosť a znášanlivosť. Miery odpovede sú uvedené v tabuľke 14.

Tabuľka 14: Účinnosť dazatinibu v štúdií fázy III na optimalizáciu dávky: pokročilá fáza CML a Ph+ ALL (výsledky po 2 rokoch)^a

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

^a Výsledky hlásené pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

^b Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede boli potvrdené po 4 týždňoch): veľká hematologická odpoveď: (MaHR) = úplná hematologická odpoveď (CHR) + žiadna prítomnosť leukémie (NEL).
CHR: WBC \leq ULN v danom zariadení, ANC $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, trombocyty $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, blasty v kostnej dreni ≤ 5 %, < 5 % myelocytov plus metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20 % a žiadne extramedulárne postihnutie.
NEL: rovnaké kritériá ako pre CHR, ale ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ a $< 1\ 000/\text{mm}^3$ alebo trombocyty $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ a $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

^c MCyR zahŕňa úplné (0 % Ph+ metafáza) aj čiastočné ($> 0 - 35$ %) odpovede.
CI: interval spoľahlivosti; ULN: horná hranica referenčného rozpätia.

U pacientov s akcelerovanou fázou CML liečených s dávkovacím režimom 140 mg (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) 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 (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) 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 (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) 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 (čo zodpovedá 111 mg lieku Daruph) jedenkrát denne bol 5 mesiacov, medián prežívania bez progresie (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 2 pediatrických štúdiách, v otvorenom, nerandomizovanom klinickom skúšaní s nastavovaním dávky I. fázy a v otvorenom, nerandomizovanom klinickom skúšaní II. fázy, bolo 84 pacientov (výhradne z klinického skúšania II. fázy) novodiagnostikovaných 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. 97 zo 130 pediatrických pacientov s CML-CP sa liečilo tabletami dazatinibu v dávke 60 mg/m² (čo zodpovedá 47 mg/m² lieku Daruph) jedenkrát denne (maximálna dávka 100 mg (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) jedenkrát denne u pacientov s vysokým 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)				
Novodiagnostikovaní (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 % (68,6 – 92,2)
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 % (2,24 – 18,9)	31,4 % (19,14 – 45,9)	56,9 % (42,24 – 70,7)	74,5 % (60,44 – 85,7)
Predtým imatinib	15,2 %	26,1 %	39,1 %	52,2 %

(N = 46)^b (6,3 – 28,9) (14,3 – 41,1) (25,1 – 54,6) (36,9 – 67,1)

^a Pacienti z pediatrickej štúdie II. fázy s novodiagnostikovanou CML-CP, ktorí užívali liekovú formu perorálne tablety.

^b Pacienti z pediatrických štúdií I. fázy a II. fázy rezistentní alebo intolerantní na imatinib s CML-CP, ktorí užívali perorálnu tabletovú formu.

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

V pediatrickej štúdií II. fázy bola u pacientov, ktorí užívali liekovú formu tablety odhadnutá 24-mesačná miera PFS u 51 pacientov s novodiagnostikovanou 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 novodiagnostikovaných pacientov 100 % a 96,6 % u pacientov rezistentných alebo intolerantných na imatinib.

V pediatrickej štúdií II. fázy progredoval do blastovej fázy CML 1 novodiagnostikovaný pacient a 2 pacienti rezistentní alebo intolerantní na imatinib. 33 novodiagnostikovaných pediatrických pacientov s CML-CP dostalo dazatinib prášok na perorálnu suspenziu v dávke 72 mg/m² (čo zodpovedá 57 mg/m² lieku Daruph). Táto dávka predstavuje o 30 % nižšiu expozíciu v porovnaní s odporúčanou dávkou. U týchto pacientov boli po 12 mesiacoch 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 vystavených expozícií 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 novodiagnostikovaných pacientov s CML-CP.

Pediatrickí pacienti s ALL

Účinnosť dazatinibu v kombinácii s chemoterapiou sa hodnotila v pivotnej štúdií s pediatrickými pacientmi vo veku od 1 roka s novodiagnostikovanou ALL s Ph+.

V tejto multicentrickej, historicky kontrolovanej štúdií fázy II s dazatinibom pridaným k štandardnej chemoterapii dostávalo 106 pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou ALL s Ph+, z ktorých 104 pacientov malo potvrdenú ALL s Ph+, dazatinib v dennej dávke 60 mg/m² (čo zodpovedá 47 mg/m² lieku Daruph) s nepretržitou schémou podávania počas až 24 mesiacov v kombinácii s chemoterapiou. 82 pacientov dostávalo výlučne tablety dazatinibu a 24 pacientov dostalo dazatinib prášok na perorálnu suspenziu minimálne jedenkrát, 8 z nich dostávalo výlučne dazatinib prášok na perorálnu suspenziu. Základný režim chemoterapie bol rovnaký ako v skúšaní AIEOP-BFM ALL 2 000 (protokol chemoterapeutického štandardu chemoterapie s viacerými látkami). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo trojročné prežívanie bez udalosti (EFS), ktoré bolo 65,5 % (55,5 – 73,7).

Miera negativity minimálnej reziduálnej choroby (MRD, minimal residual disease) hodnotená pomocou prestavby Ig/TCR bola na konci konsolidácie 71,7 % u všetkých liečených pacientov. Keď táto miera vychádzala z údajov o 85 pacientoch s hodnotiteľnými posudkami Ig/TCR, odhad bol 89,4 %. Miery negativity MRD 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 v originálnom lieku 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. U pacientov je celkový priemerný terminálny polčas dazatinibu

približne 5 – 6 hodín. Po podaní jednorazovej dávky zdravým jedincami preukázal Daruph v rozmedzí dávok od 16 mg do 111 mg úmernosť dávky so zvýšením expozície v závislosti od dávky (AUC).

Údaje od zdravých jedincov, ktorým sa podala jednorazová 111 mg dávka lieku Daruph 30 minút po jedle s vysokým obsahom tuku, poukázali na 11 % zvýšenie priemernej hodnoty AUC dazatinibu. Pozorované vplyvy jedla nepredstavujú klinicky významné zmeny v expozícii. Variabilita expozície lieku Daruph je vyššia v stavoch nalačno (38 % CV) v porovnaní so stavmi s jedlom s vysokým obsahom tuku (24 % 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 (2 505 l), koeficient zmeny (CV % 93 %), čo svedčí o tom, že liek sa v rozsiahlej miere distribuuje v extravaskulárnom priestore. 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 (čo zodpovedá 79 mg lieku Daruph) 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/h (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 závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí užili dávku 50 mg (čo zodpovedá 40 mg lieku Daruph), a u 5 jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí užili dávku 20 mg (čo zodpovedá 16 mg lieku Daruph), v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými jedincami, ktorí užili dávku 70 mg dazatinibu (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph). Priemerná C_{max} dazatinibu upravená na dávku 70 mg (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) sa znížila o 47 % a AUC o 8 % u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. U jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene sa priemerná C_{max} upravená na dávku 70 mg (čo zodpovedá 55 mg lieku Daruph) znížila 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 solídnymi nádormi (72 dostalo tabletovú liekovú formu a 32 dostalo prášok na perorálnu suspenziu).

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

Farmakokinetika tabletovej liekovej formy dazatinibu sa hodnotila u 72 pediatrických pacientov s recidívou leukémie alebo s refraktérnou leukémiou alebo so solídnymi nádormi s perorálnou dávkou v rozsahu 60 – 120 mg/m² (čo zodpovedá 47 – 95 mg/m² lieku Daruph) jedenkrát denne a 50 – 110 mg/m² (čo zodpovedá 40 – 87 mg/m² lieku Daruph) dvakrát denne. Údaje 2 štúdií boli spojené a potvrdili, že sa dazatinib rýchlo absorboval. Pri všetkých hladinách dávok a vekových skupinách sa pozoroval priemerný T_{max} medzi 0,5 a 6 hodinami a priemerný polčas v rozsahu od 2 do 5 hodín. PK dazatinibu vykazovala úmernosť k dávke so zvýšením expozície v súvislosti s dávkou, ktorá bola pozorovaná u pediatrických pacientov. Medzi deťmi a dospelými sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v PK dazatinibu. Pri rôznych hladinách dávok sa geometrické priemery C_{max} normalizovanej dávky dazatinibu, AUC (0-T) a AUC (INF) zdali byť u detí a dospelých podobné. PPK simulácia na základe modelu predpovedala, že odporúčané dávkovanie pre tablety odstupňované podľa telesnej hmotnosti a opísané v časti 4.2 poskytne podľa predpokladu expozíciu podobnú tablete s dávkou 60 mg/m² (čo zodpovedá 47 mg/m² lieku Daruph). Tieto údaje sa majú zohľadniť, ak pacienti menia liečbu 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 predstavovala obmedzenie pre dávku u potkanov a opíc, keďže črevo bolo stabilne 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 až 9 mesiacov sa obmedzovali na zvýšenie prirodzenej mineralizácie v obličkách. Kožné krvácanie bolo pozorované v štúdií 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 štúdií 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 v konvenčnej štúdií fertility a v štúdií včasného embryofetálneho vývoja, ale indukoval embryoletalitu v dávkach blížiacich sa 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 látka so selektívnou toxicitou na reprodukciu od uhniesdenia do dokončenia organogenézy.

U myši 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 samiciam bezsrstej myši v expozíciách zodpovedajúcich nanajvyš 3-násobnej expozícii u ľudí po podaní odporúčanej terapeutickú dávky (vychádzajúcej z AUC).

V 2-ročnej štúdií karcinogenity sa potkanom podávali perorálne dávky dazatinibu 0,3; 1 a 3 mg/kg/deň (čo zodpovedá 0,24; 0,79 a 2,37 mg/kg/deň lieku Daruph). Najvyššia dávka viedla k plazmatickej expozícii (AUC) vo všeobecnosti ekvivalentnej expozícii u ľudí pri odporúčanom rozsahu začiatkových dávok od 100 mg do 140 mg (čo zodpovedá 79 – 111 mg lieku Daruph) denne. Zistilo sa štatisticky významné zvýšenie celkovej incidencie skvamocelulárnych karcinómov a papilómov v maternici a krčku maternice u samičiek s vysokou dávkou a adenómu prostaty u samcov s nízkou dávkou. Významnosť nálezov zo štúdie karcinogenity na potkanoch pre ľudí nie je známa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza, monohydrát
celulóza, mikrokryštalická
hydroxypropylcelulóza
kroskarmelóza, sodná soľ
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza
propylénglykol
oxid titaničitý
žltý oxid železitý (E172) (len Daruph 55 mg)

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

OPA/Al/PVC//Al blister

Veľkosti balenia:

Daruph 16 mg, 40 mg, 55 mg filmom obalené tablety: 56 a 60 filmom obalených tabliet
Daruph 63 mg, 79 mg, 111 mg filmom obalené tablety: 28 a 30 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Filmom obalené tablety pozostávajú z jadra tablety, ktoré je obklopené filmovým obalom, aby sa zabránilo vystaveniu zdravotníckych pracovníkov liečivu. Pri manipulácii s tabletami, ktoré sú

neúmyselne rozdrvené alebo zlomené, sa na náležitú likvidáciu odporúča použiť latexové alebo nitrilové rukavice, aby sa minimalizovalo riziko kožnej expozície.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Daruph 16 mg: 44/0288/22-S
Daruph 40 mg: 44/0289/22-S
Daruph 55 mg: 44/0290/22-S
Daruph 63 mg: 44/0291/22-S
Daruph 79 mg: 44/0292/22-S
Daruph 111 mg: 44/0293/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. decembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023