

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Daruph 16 mg potahované tablety

Daruph 40 mg potahované tablety

Daruph 55 mg potahované tablety

Daruph 79 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Daruph 16 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15,8 mg dasatinibu (bezvodého).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 21 mg monohydrátu laktózy.

Daruph 40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 39,5 mg dasatinibu (bezvodého).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 53 mg monohydrátu laktózy.

Daruph 55 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 55,3 mg dasatinibu (bezvodého).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg monohydrátu laktózy.

Daruph 79 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 79,0 mg dasatinibu (bezvodého).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 107 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Daruph 16 mg potahované tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté potahované tablety s vyraženým „15.8“ na jedné straně, o průměru 5,5 mm.

Daruph 40 mg potahované tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté potahované tablety s vyraženým „39.5“ na jedné straně, o průměru 7 mm.

Daruph 55 mg potahované tablety

Světle žluté až žluté, kulaté potahované tablety s vyraženým „55.3“ na jedné straně, o průměru 7 mm.

Daruph 79 mg potahované tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté potahované tablety s vyraženým „79.0“ na jedné straně, o průměru 9,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Daruph je indikován k léčbě dospělých pacientů s:

- nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií (CML) s pozitivním filadelfským chromozomem (Ph+) v chronické fázi (CML-CP).
- chronickou, akcelerovanou nebo blastickou fází CML s rezistencí k předchozí léčbě včetně imatinibu či její nesnášenlivostí.
- Ph+ akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) a s lymfoidní blastickou CML s rezistencí k předchozí léčbě či její nesnášenlivostí.

Přípravek Daruph je indikován k léčbě pediatrických pacientů s:

- nově diagnostikovanou Ph+ CML v chronické fázi (Ph+ CML-CP) nebo Ph+ CML-CP s rezistencí k předchozí léčbě včetně imatinibu či její nesnášenlivostí.
- nově diagnostikovanou Ph+ ALL v kombinaci s chemoterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s leukémií.

Přípravek Daruph má vyšší biologickou dostupnost než jiné přípravky obsahující dasatinib a nelze jej zaměňovat s jinými lékovými formami dasatinibu (viz bod 4.4). Dávka přípravku Daruph byla snížena o 21 % v porovnání s jinými přípravky s dasatinibem, aby bylo dosaženo podobné expozice. V případě přechodu mezi přípravky obsahujícími dasatinib je třeba dodržovat doporučené dávkování zamýšleného přípravku.

Dávkování

Dospělí pacienti

Doporučená zahajovací dávka pro léčbu CML-CP je 79 mg přípravku Daruph jednou denně.

Doporučená zahajovací dávka pro léčbu akcelerované, myeloidní nebo lymfoidní blastické fáze (pokročilé fáze) CML nebo Ph+ ALL je 111 mg jednou denně (viz bod 4.4).

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

Dávkování u dětí a dospívajících se stanoví dle tělesné hmotnosti (viz tabulka 1). Dasatinib se podává perorálně jednou denně ve formě potahovaných tablet nebo prášku pro perorální suspenzi (jiného držitele rozhodnutí o registraci). Dávku je třeba přepočítat každé 3 měsíce nebo i častěji v případě potřeby podle změn tělesné hmotnosti. Potahované tablety dasatinibu se nedoporučují u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg; u těchto pacientů se má podávat prášek pro perorální suspenzi.

Zvýšení či snížení dávky je doporučeno na základě individuální odpovědi pacienta na léčbu a její snášenlivosti. S léčbou dasatinibem u dětí mladších než 1 rok nejsou žádné zkušenosti.

Přípravek Daruph potahované tablety a jiný prášek pro perorální suspenzi obsahující dasatinib nejsou bioekvivalentní. Pacienti, kteří jsou schopni polykat tablety a kteří chtějí přejít z prášku pro perorální suspenzi na přípravek Daruph, nebo pacienti, kteří nejsou schopni polykat tablety a kteří chtějí přejít z přípravku Daruph na perorální suspenzi, tak mohou učinit za předpokladu, že budou dodržena doporučení pro správné dávkování u těchto lékových forem.

Doporučená zahajovací denní dávka přípravku Daruph potahované tablety u pediatrických pacientů je uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Dávkování přípravku Daruph potahované tablety u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP nebo Ph+ ALL

Tělesná hmotnost (kg)	Denní dávka přípravku Daruph (mg)
10 až < 20	32
20 až < 30	48
30 až < 45	55
≥ 45	79

^a Přípravek Daruph potahované tablety se nedoporučuje u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg; u těchto pacientů se má používat dasatinib ve formě prášku pro perorální suspenzi.

Délka léčby

V klinických hodnoceních léčba dasatinibem u dospělých pacientů s Ph+ CML-CP v akcelerované, myeloidní nebo lymfoidní blastické fázi (pokročilé fázi) CML, nebo s Ph+ ALL a u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP trvala do progresu onemocnění nebo do doby, kdy ji pacient přestal tolerovat. Vliv ukončení léčby na dlouhodobý výsledek léčby onemocnění po dosažení cytogenetické nebo molekulární odpovědi [včetně kompletní cytogenetické odpovědi (*complete cytogenetic response*, CCyR), velké molekulární odpovědi (*major molecular response*, MMR) a MR4.5] nebyl zkoumán.

V klinických hodnoceních se léčba dasatinibem u pediatrických pacientů s Ph+ ALL podávala kontinuálně; přidávala se k po sobě jdoucím cyklům základní chemoterapie po dobu nejvýše 2 let. U pacientů, kteří následně podstupují transplantaci kmenových buněk, lze dasatinib podávat ještě rok po transplantaci.

Pro dosažení doporučené dávky je přípravek Daruph dostupný ve formě potahovaných tablet o síle 16 mg, 40 mg, 55 mg a 79 mg. Zvýšení či snížení dávky je doporučeno na základě odpovědi pacienta na léčbu a její snášenlivosti.

Eskalace dávky

V klinických hodnoceních u dospělých pacientů s CML a Ph+ ALL byla umožněna eskalace dávky na 111 mg jednou denně (u CML-CP) nebo 142 mg jednou denně (v případě pokročilé fáze CML nebo u Ph+ ALL) u těch pacientů, u nichž nebylo dosaženo hematologické nebo cytogenetické odpovědi při podávání doporučené zahajovací dávky.

Následující eskalace dávek uvedené v tabulce 2 se doporučují u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP, u nichž podle současných doporučených postupů pro léčbu není dosaženo

hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi v doporučených časových intervalech a kteří tolerují léčbu.

Tabulka 2: Eskalace dávky pro pediatrické pacienty s Ph+ CML-CP

Dávka (maximální denní dávka) (mg)	
Zahajovací dávka	Eskalace
Daruph	Daruph
32	40
48	55
55	71
79	95

Eskalace dávek se u pediatrických pacientů s Ph+ ALL nedoporučuje, protože u těchto pacientů se dasatinib podává v kombinaci s chemoterapií.

Úprava dávkování při nežádoucích účincích

Myelosuprese

V klinických hodnoceních byla myelosuprese léčena přerušением podávání dávky, snížením dávky nebo vysazením hodnocené léčby. Podle potřeby byla podána transfuze trombocytů a erytrocytů.

U pacientů s rezistentní myelosupresí byl použit hematopoetický růstový faktor.

Doporučené postupy pro úpravu dávkování u dospělých pacientů jsou uvedeny v tabulce 3 a u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP v tabulce 4. Doporučené postupy pro pediatrické pacienty s Ph+ ALL léčené v kombinaci s chemoterapií jsou v samostatném odstavci níže pod tabulkami.

Tabulka 3: Úprava dávkování při neutropenii a trombocytopenii u dospělých

Dospělí s CML-CP (zahajovací dávka 79 mg jednou denně)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty < $50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Přerušete léčbu, dokud ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 50 \times 10^9/l$. 2. Obnovte léčbu původní zahajovací dávkou. 3. Jestliže je počet trombocytů < $25 \times 10^9/l$ a/nebo se opět objeví ANC < $0,5 \times 10^9/l$ po dobu > 7 dnů, zopakujte krok 1 a obnovte léčbu sníženou dávkou 63 mg jednou denně při druhém výskytu. Při třetím výskytu dále snižte dávku na 40 mg jednou denně (u nově diagnostikovaných pacientů) nebo podávání ukončete (u pacientů s rezistencí k předchozí léčbě, včetně imatinibu, nebo její nesnášenlivosti).
Dospělí s akcelerovanou a blastickou fází CML	ANC < $0,5 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zkontrolujte, zda cytopenie souvisí s leukemií

a Ph+ ALL (zahajovací dávka 111 mg jednou denně)	a/nebo trombocyty < 10 × 10 ⁹ /l	(aspirace nebo biopsie kostní dřeně). 2. Jestliže cytopenie nesouvisí s leukemií, přerušte léčbu, dokud ANC ≥ 1,0 × 10 ⁹ /l a trombocyty ≥ 20 × 10 ⁹ /l, a poté obnovte léčbu původní zahajovací dávkou. 3. Jestliže se opět objeví cytopenie, zopakujte krok 1 a obnovte léčbu sníženou dávkou 79 mg jednou denně (druhý výskyt) nebo 63 mg jednou denně (třetí výskyt). 4. Pokud cytopenie souvisí s leukemií, zvažte zvýšení dávky na 142 mg jednou denně.
--	--	--

ANC: absolutní počet neutrofilů.

Tabulka 4: Úprava dávkování při neutropenii a trombocytopenii u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP

1. Jestliže cytopenie trvá déle než 3 týdny, zkontrolujte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirace kostní dřeně nebo biopsie).		
2. Jestliže cytopenie nesouvisí s leukemií, přerušte léčbu, dokud ANC ≥ 1,0 × 10 ⁹ /l a trombocyty ≥ 75 × 10 ⁹ /l, a poté obnovte léčbu původní zahajovací či sníženou dávkou.		
3. Jestliže se opět objeví cytopenie, zopakujte aspiraci/biopsii a obnovte léčbu sníženou dávkou.		
Dávka (maximální denní dávka) (mg)		
Původní zahajovací dávka	Snížení dávky o 1 úroveň	Snížení dávky o 2 úrovně
Daruph	Daruph	Daruph
32	16	*
47	32	16
55	48	40
79	63	55

ANC: absolutní počet neutrofilů.

* Tablety s nižší dávkou nejsou dostupné.

Pokud se u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP objeví během kompletní hematologické odpovědi (*complete haematologic response*, CHR) neutropenie nebo trombocytopenie stupně ≥ 3, léčbu dasatinibem je třeba přerušit, a poté může být obnovena ve snížené dávce. Dočasné snížení dávky kvůli cytopenii a odpovědi na léčbu středních stupňů se má provést podle potřeby.

U pediatrických pacientů s Ph+ ALL se v případě výskytu hematologických toxicit stupně 1-4 nedoporučuje změna dávkování. Pokud by neutropenie a/nebo trombocytopenie vedly ke zpoždění následujícího cyklu léčby o více než 14 dní, má se léčba dasatinibem přerušit a následně obnovit s dalším cyklem léčby ve stejném dávkování. Pokud neutropenie a/nebo trombocytopenie přetrvává a následující léčebný cyklus je opožděn o dalších 7 dní, je třeba provést vyšetření kostní dřeně, aby se vyhodnotila celularita a procento blastů. Pokud je celularita kostní dřeně < 10 %, léčba dasatinibem se má přerušit, dokud není ANC > 500/μl (0,5 × 10⁹/l), poté může být léčba obnovena v plné dávce. Pokud je celularita kostní dřeně > 10 %, lze zvážit pokračování léčby dasatinibem.

Nehematologické nežádoucí účinky

Jestliže se při podávání dasatinibu vyvinou středně těžké nehematologické nežádoucí účinky stupně 2, má se do jejich odeznění nebo návratu do výchozího stavu léčba přerušit. Pokud se jedná o první výskyt, má se pokračovat ve stejné dávce; pokud se jedná o rekurentní nežádoucí účinky, má se dávka snížit. Jestliže se při podávání dasatinibu vyvinou těžké nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4, musí být do jejich odeznění léčba přerušena. Poté může být podle potřeby obnovena sníženou dávkou v závislosti na intenzitě původního nežádoucího účinku. U pacientů s CML-CP, kteří užívali 79 mg jednou denně, se doporučuje snížení dávky na 63 mg jednou denně, případně dále snížení z 63 mg na 40 mg jednou denně. U pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL, kteří užívali dávku 111 mg jednou denně, se doporučuje snížení dávky na 79 mg jednou denně a v případě potřeby další snížení ze 79 mg na 40 mg jednou denně. U pediatrických pacientů s CML-CP, u nichž se objeví nehematologické nežádoucí účinky, je třeba dodržovat doporučení pro snížení dávky pro výše popsané hematologické nežádoucí účinky. U pediatrických pacientů s Ph+ ALL, u nichž se objeví nehematologické nežádoucí účinky, je v případě potřeby dávku třeba snižovat o 1 úroveň podle doporučení pro snížení výskytu hematologických nežádoucích účinků popsáných výše.

Pleurální výpotek

Jestliže je diagnostikován pleurální výpotek, léčbu dasatinibem je třeba přerušit, dokud není pacient vyšetřen, asymptomatický nebo se jeho stav nenavrátil do výchozího stavu. Jestliže přibližně během 1 týdne nedojde ke zlepšení, je třeba zvážit možnost nasazení diuretik, kortikosteroidů nebo obou přípravků současně (viz body 4.4 a 4.8). Po odeznění prvního výskytu nežádoucího účinku je třeba zvážit opětovné zahájení podávání dasatinibu ve stejné dávce. Po odeznění opakované příhody se má pokračovat v podávání dávky dasatinibu snížené o 1 stupeň. Po odeznění těžké příhody (stupeň 3 nebo 4) je možné léčbu znovu zahájit ve snížené dávce v závislosti na původní intenzitě nežádoucího účinku.

Snížení dávky při souběžném používání silných inhibitorů CYP3A4

Je třeba se vyvarovat souběžného užívání silných inhibitorů CYP3A4 a grapefruitové šťávy s dasatinibem (viz bod 4.5). Pokud je to možné, je třeba zvolit alternativní souběžnou medikaci bez potenciálu inhibovat enzym nebo s potenciálem minimálním. Pokud se dasatinib musí podávat se silným inhibitorem CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávky na:

- 32 mg denně u pacientů, kteří užívají 111 mg tablety přípravku Daruph denně.
- 16 mg denně u pacientů, kteří užívají 79 mg tablety přípravku Daruph denně.
- 16 mg denně u pacientů, kteří užívají 55 mg tablety přípravku Daruph denně.

U pacientů, kteří užívají přípravek Daruph 48 mg nebo 32 mg denně, je třeba zvážit přerušení podávání dávky přípravku Daruph, dokud není ukončeno podávání inhibitoru CYP3A4 nebo dokud není pacient převeden na nižší dávku při podávání lékové formy prášek pro perorální suspenzi. Před opětovným zahájením léčby přípravkem Daruph je nutné vymývací (washout) období v délce přibližně 1 týden poté, co bylo podávání inhibitoru ukončeno. U těchto snížených dávek dasatinibu se předpokládá, že plocha pod křivkou (AUC) se upraví na rozmezí hodnot pozorovaných bez inhibitoru CYP3A4; klinické údaje u těchto úprav dávek u pacientů, kteří užívali silné inhibitory CYP3A4, však nejsou dostupné. Není-li dasatinib po snížení dávky snášen, je třeba buď ukončit podávání silného inhibitoru CYP3A4, nebo přerušit podávání dasatinibu, dokud není inhibitor vysazen. Před zvýšením dávky dasatinibu je nutné washout období v délce přibližně 1 týden poté, co bylo podávání inhibitoru ukončeno.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U těchto pacientů nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní farmakokinetické rozdíly v závislosti na věku. U starších pacientů není třeba doporučovat úpravu dávky.

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater mohou užívat doporučenou zahajovací dávku. Nicméně u pacientů s poruchou funkce jater je třeba dasatinib používat s opatrností (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení s dasatinibem u pacientů se sníženou funkcí ledvin (z klinického hodnocení u pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP byli vyloučeni pacienti se sérovou koncentrací kreatininu > 3krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot, a z klinických hodnocení u pacientů s CML-CP s rezistencí k předchozí léčbě imatinibem nebo její nesnášenlivostí byli vyloučeni pacienti se sérovou koncentrací kreatininu > 1,5krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot). Jelikož renální clearance dasatinibu a jeho metabolitů je < 4 %, neočekává se u pacientů s renální insuficiencí pokles celkové tělesné clearance.

Achlorhydrie/hypochlorhydrie

Plazmatická koncentrace dasatinibu může být snížena u pacientů se sníženou žaludeční aciditou (viz bod 4.5). V takových situacích může být nutná úprava dávky.

Způsob podání

Přípravek Daruph se musí podávat perorálně.

Potahované tablety se nesmí drtit, krájet nebo žvýkat, aby se zachovala konzistentnost dávkování a aby se minimalizovalo riziko dermální expozice; musí se polykat celé. Potahované tablety se nesmí dispergovat, protože expozice u pacientů užívajících dispergovanou tabletu je nižší než u těch, kteří polykají celou tabletu. Pro pediatrické pacienty s Ph+ CML-CP a Ph+ ALL a pro dospělé pacienty s CML-CP, kteří nemohou polykat tablety, je také k dispozici dasatinib ve formě prášku pro perorální suspenzi.

Přípravek Daruph se může užívat s jídlem nebo bez jídla a má se užívat pravidelně buď ráno, nebo večer (viz bod 5.2). Přípravek Daruph se nesmí užívat s grapefruem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Daruph má vyšší biologickou dostupnost než jiné přípravky obsahující dasatinib a nelze jej zaměnit s jinými lékovými formami dasatinibu. V případě přechodu mezi přípravky

obsahujícími dasatinib se musí dodržovat doporučení pro dávkování zamýšleného přípravku (viz bod 4.2).

Klinicky relevantní interakce

Dasatinib je substrátem a inhibítozem cytochromu P450 (CYP) 3A4. Proto existuje možnost interakce s jinými souběžně podávanými léčivými přípravky, které se metabolizují primárně enzymem CYP3A4 nebo jeho účinek modulují (viz bod 4.5).

Souběžné užívání dasatinibu a léčivých přípravků nebo látek, které silně inhibují CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefruitová šťáva), může zvýšit expozici dasatinibu. Proto se u pacientů léčených dasatinibem nedoporučuje souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (viz bod 4.5).

Souběžné užívání dasatinibu a léčivých přípravků, které indukují enzym CYP3A4 (např. dexamethason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital nebo rostlinné přípravky obsahující *Hypericum perforatum* neboli třezalku tečkovanou), může výrazně snížit expozici dasatinibu a potenciálně zvýšit riziko selhání léčby. Proto je třeba u pacientů léčených dasatinibem volit při souběžném podávání alternativní léčivé přípravky s nižším potenciálem indukce CYP3A4 (viz bod 4.5).

Souběžné užívání dasatinibu a substrátu CYP3A4 může zvýšit expozici substrátu CYP3A4. Proto je nutná opatrnost, pokud se dasatinib podává souběžně se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, jako je astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, chinidin, bepridil nebo námelové alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin) (viz bod 4.5).

Snížená acidita žaludku

U pacientů užívajících přípravky Daruph mohou být plazmatické koncentrace dasatinibu ovlivněny pH žaludku. Farmakokinetické údaje ukázaly, že pro uvolnění léčivé látky z přípravku je nutné kyselé prostředí, a proto může být absorpce snížena u pacientů s vysokým pH žaludku nebo achlorhydrií, například po užití některých léků (antacida, antagonisté histaminového receptoru H₂, inhibitory protonové pumpy), při určitých chorobných stavech (např. atrofická gastritida, perniciózní anémie, chronická infekce *Helicobacter pylori*) a po operaci (vagotomie, gastrektomie). Při změně lékové formy dasatinibu je třeba vzít v úvahu závislost na pH (např. plazmatická koncentrace dasatinibu se může po změně z přípravku Daruph na jiné lékové formy dasatinibu u pacientů s vysokým pH žaludku snížit). Aby se minimalizoval dopad snížení expozice dasatinibu, doporučuje se H₂ antagonisty a inhibitory protonové pumpy užívat 2 hodiny po podání přípravku Daruph (viz bod 4.5). Přípravky s hydroxidem hlinitým/hydroxidem hořečnatým mají být podávány až 2 hodiny před nebo 2 hodiny po podání dasatinibu (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Dle zjištění farmakokinetické studie jednorázového podávání mohou pacienti s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater užívat doporučenou zahajovací dávku (viz bod 5.2). Kvůli omezením tohoto klinického hodnocení se při podávání dasatinibu pacientům s poruchou funkce jater doporučuje opatrnost.

Důležité nežádoucí účinky

Myelosuprese

Léčba dasatinibem je spojena s anemií, neutropenií a trombocytopenií. Jejich výskyt nastává dříve a je častější u pacientů v pokročilé fázi CML nebo u pacientů s Ph⁺ ALL než u pacientů s CML-CP. Po

dobu prvních 2 měsíců je třeba provádět krevní obraz u dospělých pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL léčených dasatinibem v monoterapii každý týden a poté jednou měsíčně nebo je-li to klinicky indikováno. U dospělých a pediatrických pacientů s CML-CP je třeba provádět krevní obraz každý druhý týden po dobu 12 týdnů, poté každé 3 měsíce nebo je-li to klinicky indikováno.

U pediatrických pacientů s Ph+ ALL léčených dasatinibem v kombinaci s chemoterapií se má krevní obraz provádět před zahájením každého cyklu chemoterapie a podle klinické indikace. Během cyklů konsolidační chemoterapie se má krevní obraz provádět každé 2 dny až do normalizace stavu (viz body 4.2 a 4.8). Myelosuprese je v zásadě reverzibilní a obvykle odezní po dočasném vysazení dasatinibu nebo po snížení dávky.

Krvácení

Z pacientů s CML-CP (n = 548) se u 5 pacientů (1 %) léčených dasatinibem vyskytlo krvácení stupně 3 nebo 4. V klinických hodnoceních u pacientů s pokročilou fází CML, kteří byli léčeni doporučenou dávkou dasatinibu (n = 304), se těžké krvácení do centrálního nervového systému (CNS) vyskytlo u 1 % pacientů. Jeden případ byl fatální a byl spojen s trombocytopenií stupně 4 dle kritérií CTC (*Common toxicity criteria*). Gastrointestinální krvácení stupně 3 nebo 4 se vyskytlo u 6 % pacientů s pokročilou fází CML a obvykle vyžadovalo přerušování léčby a transfuze. U 2 % pacientů s pokročilou fází CML se vyskytly další druhy krvácení stupně 3 nebo 4. Většina nežádoucích účinků souvisejících s krvácením byla u těchto pacientů typicky spojena s trombocytopenií stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.8). Navíc *in vitro* a *in vivo* analýzy trombocytů naznačují, že léčba dasatinibem reverzibilně ovlivňuje jejich aktivaci.

Pokud pacienti musí užívat léčivé přípravky inhibující funkci trombocytů nebo antikoagulantia, je nutné postupovat opatrně.

Retence tekutin

Podávání dasatinibu je spojeno s retencí tekutin. V klinickém hodnocení fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP byla po minimálně 60měsíčním následném sledování retence tekutin stupně 3 nebo 4 hlášena u 13 pacientů (5 %) ve skupině léčené dasatinibem a u 2 pacientů (1 %) ve skupině léčené imatinibem (viz bod 4.8). Ze všech pacientů s CML-CP léčených dasatinibem se těžká retence tekutin vyskytla u 32 pacientů (6 %), kteří byli léčeni doporučenou dávkou dasatinibu (n = 548). V klinických hodnoceních u pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL léčených dasatinibem v doporučené dávce (n = 304) byla retence tekutin stupně 3 nebo 4 hlášena u 8 % pacientů, včetně pleurálního výpotku stupně 3 nebo 4 hlášeného u 7 % pacientů a perikardiálního výpotku stupně 3 nebo 4 hlášeného u 1 % pacientů. Z těchto pacientů byly hlášeny plicní edém a plicní hypertenze stupně 3 nebo 4 u 1 % pacientů.

Pacientům, u nichž se vyvinou příznaky naznačující možnost pleurálního výpotku, jako jsou dyspnoe nebo suchý kašel, je třeba provést rentgen hrudníku. Pleurální výpotek stupně 3 nebo 4 může vyžadovat torakocentézu a kyslíkovou terapii. Nežádoucí účinky v podobě retence tekutin byly obvykle léčeny podpůrnými léčebnými opatřeními, jako jsou podávání diuretik a krátkodobé podávání steroidů (viz body 4.2 a 4.8). U pacientů ve věku 65 let a starších je pravděpodobnější výskyt pleurálního výpotku, dyspnoe, kašle, perikardiálního výpotku a městnavého srdečního selhání než u mladších jedinců, a proto mají být pečlivě sledováni. U pacientů s pleurálním výpotkem byly také hlášeny případy chylothoraxu (viz bod 4.8).

Plicní arteriální hypertenze (PAH)

V souvislosti s léčbou dasatinibem byla hlášena PAH (prekapilární plicní arteriální hypertenze potvrzená pravostrannou srdeční katetrizací) (viz bod 4.8). V těchto případech byla PAH hlášena po zahájení léčby dasatinibem i během léčby trvající déle než 1 rok.

Před zahájením léčby dasatinibem se u pacientů musí vyšetřit známky a příznaky přidruženého kardiopulmonálního onemocnění. U každého pacienta s přítomnými příznaky srdečního onemocnění musí být provedena echokardiografie při zahájení léčby a její provedení má být zváženo u pacientů s rizikovými faktory pro srdeční nebo plicní onemocnění. U pacientů, u nichž se po zahájení léčby objeví dyspnoe a únava, je třeba vyšetřit časté etiologie zahrnující pleurální výpotek, plicní edém, anemii nebo infiltraci plic. V souladu s doporučeními pro léčení nehematologických nežádoucích účinků (viz bod 4.2) je třeba v průběhu tohoto hodnocení dávku dasatinibu snížit nebo jeho podávání přerušit. Pokud se nedospěje k objasnění, nebo pokud se stav nezlepší po snížení dávky nebo přerušení léčby, je třeba zvážit diagnózu PAH. Při stanovení diagnózy je třeba dodržovat doporučené postupy. Pokud se PAH potvrdí, musí být léčba dasatinibem trvale ukončena. Sledování se musí provádět v souladu s doporučenými postupy pro klinickou praxi. Po ukončení léčby dasatinibem bylo u pacientů s PAH pozorováno zlepšení hemodynamických a klinických parametrů.

Prodloužení QT

Údaje *in vitro* naznačují, že dasatinib může prodloužovat repolarizaci komor (interval QT) (viz bod 5.3). V klinickém hodnocení fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP, u nichž bylo minimálně 60měsíční následné sledování, bylo z 258 pacientů léčených dasatinibem a 258 pacientů léčených imatinibem v každé skupině u 1 pacienta (< 1 %) jako nežádoucí účinek hlášeno prodloužení intervalu QTc. U pacientů léčených dasatinibem byl medián změny intervalu QTcF oproti výchozí hodnotě 3,0 ms v porovnání s pacienty léčenými imatinibem, u nichž byl medián změny 8,2 ms. V každé skupině došlo u 1 pacienta (< 1 %) k prodloužení intervalu QTcF > 500 ms. V klinických hodnoceních fáze 2 u 865 pacientů s leukémií léčených dasatinibem byl medián změny intervalu QTc s korekcí dle Fridericia (QTcF) oproti výchozí hodnotě 4-6 ms; horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (CI) pro všechny průměrné změny oproti výchozí hodnotě byla < 7 ms (viz bod 4.8).

Z 2 182 pacientů s rezistencí k předchozí léčbě imatinibem či její nesnášenlivostí, kteří užívali v klinických hodnoceních dasatinib, bylo u 15 (1 %) pacientů jako nežádoucí účinek hlášeno prodloužení intervalu QTc. U 21 z těchto pacientů (1 %) byl interval QTcF > 500 ms.

Dasatinib je třeba podávat s opatrností pacientům, kteří mají prodloužení intervalu QTc nebo u nichž se prodloužení intervalu QTc může objevit. Jsou to zejména pacienti s hypokalemií nebo hypomagnezemií, pacienti s kongenitálním syndromem dlouhého QT, pacienti užívající antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, jež vedou k prodloužení QT, a pacienti s vysokou kumulativní dávkou antracyklinu. Hypokalemii nebo hypomagnezemií je třeba před zahájením podávání dasatinibu upravit.

Kardiální nežádoucí účinky

Dasatinib byl hodnocen v randomizovaném klinickém hodnocení u 519 pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP, které zahrnovalo pacienty s předchozím srdečním onemocněním. U pacientů užívajících dasatinib byly hlášeny srdeční nežádoucí účinky, jako je městnavé srdeční selhání/porucha srdeční funkce, perikardiální výpotek, arytmie, palpitate, prodloužení intervalu QT a infarkt myokardu (včetně fatálních případů). Kardiální nežádoucí účinky byly častější u pacientů s rizikovými faktory nebo se srdečním onemocněním v anamnéze. Pacienti s rizikovými faktory (např. s hypertenzí, hyperlipidemií, diabetem) nebo se srdečním onemocněním v anamnéze (např. po perkutánní koronární intervenci, s prokázanou ischemickou chorobou srdeční) musí být pečlivě sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky souvisejícím s poruchou srdeční funkce, jako je bolest na hrudi, dechová nedostatečnost a diaforéza.

Při výskytu těchto klinických známek nebo příznaků mají lékaři přerušit podávání dasatinibu a zvážit potřebu alternativní léčby specifické pro CML. Po odeznění těchto potíží má před opětovným zahájením léčby dasatinibem proběhnout vyšetření funkce srdce. Dasatinib může být podáván v původní dávce v případě lehkých/středně těžkých nežádoucích účinků (stupně ≤ 2) nebo ve snížené

dávce v případě těžkých nežádoucích účinků (stupně ≥ 3) (viz bod 4.2). Pacienty, kteří pokračují v léčbě, je třeba pravidelně sledovat.

Pacienti s nekompenzovaným nebo významným kardiovaskulárním onemocněním nebyli do klinických hodnocení zařazeni.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

Inhibitory tyrozinkinázy BCR-ABL, včetně případů souvisejících s užíváním dasatinibu, jsou spojovány s výskytem trombotické mikroangiopatie (TMA) (viz bod 4.8). Pokud se u pacienta užívajícího dasatinib objeví laboratorní nebo klinické nálezy související s TMA, musí být léčba dasatinibem ukončena a příznaky TMA vyšetřeny, včetně aktivity ADAMTS13 a stanovení anti-ADAMTS13 protilátek. Pokud jsou anti-ADAMTS13 protilátky zvýšeny ve spojení s nízkou aktivitou ADAMTS13, léčba dasatinibem nesmí být znovu zahájena.

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči viru hepatitidy B, dochází po zahájení léčby inhibitory tyrozinkinázy BCR-ABL k reaktivaci tohoto viru. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta.

Před zahájením léčby dasatinibem musí být pacienti na infekci HBV vyšetřeni. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií hepatitidy B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) a u pacientů, u nichž se v průběhu léčby objeví pozitivní výsledky vyšetření na HBV, je třeba léčbu konzultovat s odborníky na onemocnění jater a léčbu hepatitidy B. Nosiči HBV, kteří potřebují léčbu dasatinibem, musí být po celou dobu léčby a několik měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky aktivní infekce HBV (viz bod 4.8).

Účinky na růst a vývoj u pediatrických pacientů

V klinických hodnoceních dasatinibu u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP rezistentních k imatinibu nebo imatinib netolerujících a u dosud neléčených pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP byly po minimálně 2 letech léčby hlášeny nežádoucí účinky objevující se při léčbě spojené s růstem a vývojem kostí u 6 (4,6 %) pacientů; jeden z nich byl těžké intenzity (retardace růstu stupně 3). Těchto 6 případů zahrnovalo případy opožděného uzávěru epifýz, osteopenie, retardace růstu a gynekomastie (viz bod 5.1). Tyto výsledky je obtížné interpretovat v souvislosti s chronickými onemocněními, jako je CML, a vyžadují dlouhodobé sledování.

V klinických hodnoceních u dětí s dasatinibem v kombinaci s chemoterapií byly u nově diagnostikovaných pediatrických pacientů s Ph+ ALL po maximálně 2 letech léčby hlášeny nežádoucí účinky vznikající při léčbě související s růstem a vývojem kostí u 1 pacienta (0,6 %). V tomto případě šlo o osteopenii 1. stupně.

V klinických hodnoceních bylo u pediatrických pacientů léčených dasatinibem pozorováno zpomalení růstu (viz bod 4.8). Po maximálně 2 letech léčby byl pozorován klesající trend v očekávané výšce ve stejné míře jako při použití samotné chemoterapie, aniž by byla ovlivněna očekávaná tělesná hmotnost a BMI. Nebyla zjištěna žádná souvislost s hormonálními abnormalitami nebo jinými laboratorními parametry. U pediatrických pacientů se doporučuje růst a vývoj kostí sledovat.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé látky, které mohou zvyšovat koncentraci dasatinibu v plazmě

Studie *in vitro* ukazují, že dasatinib je substrátem CYP3A4. Souběžné užívání dasatinibu a léčivých přípravků nebo látek, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefruitová šťáva), může zvýšit expozici dasatinibu. Proto se u pacientů léčených dasatinibem souběžné systémové podávání silných inhibitorů CYP3A4 nedoporučuje (viz bod 4.2).

Na základě experimentů *in vitro* je v klinicky relevantních koncentracích vazba dasatinibu na plazmatické bílkoviny přibližně 96%. Nebyla provedena žádná klinická hodnocení interakce dasatinibu s jinými léčivými přípravky vázajícími se na bílkoviny. Potenciál pro vytěsnění a jeho klinický význam není znám.

Léčivé látky, které mohou snižovat koncentrace dasatinibu v plazmě

Když byl dasatinib podán po 8 denních dávkách 600 mg rifampicinu, silného induktoru CYP3A4 podávaného vždy večer, AUC dasatinibu se snížila o 82 %. Jiné léčivé přípravky, které indukují aktivitu CYP3A4 (např. dexamethason, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo rostlinné přípravky obsahující *Hypericum perforatum* neboli třezalku tečkovanou), mohou také zvyšovat metabolismus a snižovat koncentraci dasatinibu v plazmě. Proto se souběžné užívání silných induktorů CYP3A4 a dasatinibu nedoporučuje. U pacientů, u nichž je indikován rifampicin nebo jiné induktory CYP3A4, je třeba použít alternativní léčivé přípravky s nižším indukčním potenciálem tohoto enzymu. Souběžné užívání dexamethasonu, slabého induktoru CYP3A4, s dasatinibem je možné; předpokládá se, že se AUC dasatinibu při souběžném užívání dexamethasonu snižuje přibližně o 25 %, což pravděpodobně není klinicky významné.

Antagonisté histaminových H₂ receptorů a inhibitory protonové pumpy

V klinickém hodnocení s podáním jednorázové dávky 111 mg přípravku Daruph 22 hodin po 4denním podávání 40 mg omeprazolu v rovnovážném stavu došlo k poklesu AUC dasatinibu o 20 % a poklesu C_{max} dasatinibu o 38 %. Aby se minimalizoval dopad snížení expozice dasatinibu, doporučuje se H₂ antagonisty a inhibitory protonové pumpy užívat 2 hodiny po podání přípravku Daruph (viz bod 4.4).

Ve studii napodobující stav achlorhydrie po opakovaných dávkách omeprazolu (40 mg denně) u zdravých dobrovolníků nalačno došlo po podání jednorázové 140mg dávky přípravku Daruph 10,5 hodiny po poslední dávce omeprazolu ke snížení průměrné expozice (AUC) přípravku Daruph o 46 %.

Antacida

Neklinické údaje prokazují, že rozpustnost dasatinibu závisí na hodnotě pH. U zdravých subjektů souběžné užití antacida obsahující hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý s dasatinibem snížilo AUC jednorázové dávky dasatinibu o 55 % a C_{max} o 58 %. Když však byla antacida podána 2 hodiny před

jednorázovou dávkou dasatinibu, v koncentraci či expozici dasatinibu nebyly pozorovány žádné relevantní změny. Antacida tedy mohou být podávána do 2 hodin před nebo 2 hodiny po podání dasatinibu (viz bod 4.4).

Léčivé látky, jejichž plazmatickou koncentraci může dasatinib měnit

Souběžné užívání dasatinibu a substrátu CYP3A4 může zvyšovat expozici substrátu CYP3A4. Ve studii u zdravých subjektů jednorázová dávka 100 mg dasatinibu (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) zvýšila AUC simvastatinu, což je známý substrát CYP3A4, o 20 % a C_{max} o 37 %. Nelze vyloučit, že po mnohočetných dávkách dasatinibu není tento efekt větší. Substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index (např. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, chinidin, bepridil nebo námelové alkaloidy [ergotamin, dihydroergotamin]), je tedy třeba podávat pacientům užívajícím dasatinib s opatrností (viz bod 4.4).

Údaje *in vitro* naznačují možné riziko interakcí se substráty CYP2C8, jako jsou glitazony.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Sexuálně aktivní muži a ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinné metody antikoncepce.

Těhotenství

Na základě zkušeností u lidí existuje podezření, že dasatinib podávaný během těhotenství způsobuje vrozené vývojové vady včetně defektů neurální trubice a má škodlivé farmakologické účinky na plod. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Dasatinib se nesmí během těhotenství podávat, pokud klinický stav ženy léčbu dasatinibem nevyžaduje. Jestliže je dasatinib používán v průběhu těhotenství, musí být pacientka informována o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Informace o vylučování dasatinibu do lidského či zvířecího mateřského mléka jsou nedostatečné/omezené. Fyzikálně-chemické a dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje o dasatinibu ukazují, že se dasatinib vylučuje do mateřského mléka a že nelze vyloučit riziko pro kojene dítě.

V průběhu léčby dasatinibem se má kojení ukončit.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyla fertilita samců a samic potkanů léčbou dasatinibem ovlivněna (viz bod 5.3). Lékaři a další zdravotničtí pracovníci mají pacienty (muže) odpovídajícího věku poučit o možných účincích dasatinibu na fertilitu a toto poradenství může zahrnovat zvážení uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dasatinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba upozornit, že se u nich v průběhu léčby dasatinibem mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou například závratě

nebo rozmazané vidění. Proto se při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů doporučuje opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Níže uvedené údaje odrážejí expozici dasatinibu v monoterapii ve všech dávkách hodnocených v klinických hodnoceních (n = 2 900), včetně 324 dospělých pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP, 2 388 dospělých pacientů s chronickou nebo pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL s rezistencí k imatinibu nebo jeho nesnášenlivostí a 188 pediatrických pacientů.

U 2 712 dospělých pacientů buď s CML-CP, pokročilou fází CML, nebo Ph+ ALL byl medián léčby 19,2 měsíců (rozmezí hodnot 0-93,2 měsíců). V randomizovaném klinickém hodnocení u pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP byl medián trvání léčby přibližně 60 měsíců. U 1 618 dospělých pacientů s CML-CP byl medián trvání léčby 29 měsíců (rozmezí hodnot 0-92,9 měsíců).

U 1 094 dospělých pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL byl medián léčby 6,2 měsíců (rozmezí hodnot 0-93,2 měsíců). U 188 pacientů v pediatrických klinických hodnoceních byl medián trvání léčby 26,3 měsíců (rozmezí hodnot 0-99,6 měsíců). V podskupině 130 pediatrických pacientů s CML-CP léčených dasatinibem byl medián trvání léčby 42,3 měsíců (rozmezí hodnot 0,1-99,6 měsíců).

U většiny pacientů léčených dasatinibem se po určité době objevily nežádoucí účinky. V celkové populaci 2 712 dospělých subjektů léčených dasatinibem se nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby objevily u 520 (19 %) pacientů.

Celkový bezpečnostní profil dasatinibu u pediatrické populace s Ph+ CML-CP byl podobný profilu u dospělé populace bez ohledu na lékovou formu s výjimkou toho, že u pediatrické populace nebyl hlášen výskyt perikardiálního výpotku, pleurálního výpotku, plicního edému nebo plicní hypertenze. Ze 130 pediatrických pacientů s CML-CP léčených dasatinibem byly u 2 (1,5 %) pacientů zaznamenány nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V klinických hodnoceních a po uvedení na trh byly u pacientů léčených dasatinibem v monoterapii hlášeny následující nežádoucí účinky, s výjimkou laboratorních abnormalit (tabulka 5). Tyto účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); není známo (z dostupných údajů po uvedení přípravku na trh nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Infekce a infestace	
<i>Velmi časté</i>	infekce (včetně bakteriální, virové, mykotické, nespecifikované)
<i>Časté</i>	pneumonie (včetně bakteriálních, virových a mykotických), infekce/zánět horních cest dýchacích, infekce herpetickými viry (včetně cytomegaloviru – CMV), infekční enterokolitida, sepse (včetně méně častých případů s fatálními následky)
Není známo	reaktivace hepatitidy B

Poruchy krve a lymfatického systému	
<i>Velmi časté</i>	myelosuprese (včetně anemie, neutropenie, trombocytopenie)
<i>Časté</i>	febrilní neutropenie
<i>Méně časté</i>	lymfadenopatie, lymfopenie
<i>Vzácné</i>	čistá aplazie erytrocytů
Poruchy imunitního systému	
<i>Méně časté</i>	hypersenzitivita (včetně erythema nodosum)
<i>Vzácné</i>	anafylaktický šok
Endokrinní poruchy	
<i>Méně časté</i>	hypotyreóza
<i>Vzácné</i>	hypertyreóza, tyroiditida
Poruchy metabolismu a výživy	
<i>Časté</i>	poruchy chuti k jídlu ^a , hyperurikemie
<i>Méně časté</i>	syndrom nádorového rozpadu, dehydratace, hypalbuminemie, hypercholesterolemie
<i>Vzácné</i>	diabetes mellitus
Psychiatrické poruchy	
<i>Časté</i>	deprese, insomnie
<i>Méně časté</i>	úzkost, stav zmatenosti, afektivní labilita, snížení libida
Poruchy nervového systému	
<i>Velmi časté</i>	bolest hlavy
<i>Časté</i>	neuropatie (včetně periferní neuropatie), závrať, dysgeusie, somnolence
<i>Méně časté</i>	krvácení do CNS ^{*b} , synkopa, tremor, amnézie, porucha rovnováhy
<i>Vzácné</i>	cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, konvulze, optická neuritida, paralýza VII. hlavového nervu, demence, ataxie
Poruchy oka	
<i>Časté</i>	poruchy vidění (zahrnující porušené vidění, rozmazané vidění a sníženou zrakovou ostrost), suché oči
<i>Méně časté</i>	postížení zraku, konjunktivitida, fotofobie, zvýšené slzení
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Časté</i>	tinitus
<i>Méně časté</i>	ztráta sluchu, vertigo
Srdeční poruchy	
<i>Časté</i>	městnavé srdeční selhání/srdeční dysfunkce ^{*c} , perikardiální výpotek*, arytmie (včetně tachykardie), palpitace

<i>Méně časté</i>	infarkt myokardu (včetně fatálních následků)*, prodloužený QT na elektrokardiogramu*, perikarditida, ventrikulární arytmie (včetně ventrikulární tachykardie), angina pectoris, kardiomegalie, abnormální T vlna na elektrokardiogramu, zvýšený troponin
<i>Vzácné</i>	cor pulmonale, myokarditida, akutní koronární syndrom, srdeční zástava, prodloužení intervalu PR na elektrokardiogramu, ischemická choroba srdeční, pleuroperikarditida
<i>Není známo</i>	fibrilace síní/flutter síní
Cévní poruchy	
<i>Velmi časté</i>	krvácení* ^d
<i>Časté</i>	hypertenze, návaly horka
<i>Méně časté</i>	hypotenze, tromboflebitida, trombóza
<i>Vzácné</i>	hluboká žilní trombóza, embolismus, livedo reticularis
<i>Není známo</i>	trombotická mikroangiopatie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Velmi časté</i>	pleurální výpotek*, dyspnoe
<i>Časté</i>	plicní edém*, plicní hypertenze*, plicní infiltrace, pneumonitida, kašel
<i>Méně časté</i>	plicní arteriální hypertenze, bronchospasmus, astma, chylothorax*
<i>Vzácné</i>	plicní embolie, syndrom akutní respirační tísně
<i>Není známo</i>	intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	
<i>Velmi časté</i>	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
<i>Časté</i>	gastrointestinální krvácení*, kolitida (včetně neutropenické kolitidy), gastritida, zánět sliznic (včetně mukozitidy/stomatitidy), dyspepsie, abdominální distenze, zácpa, onemocnění měkkých tkání v dutině ústní
<i>Méně časté</i>	pankreatitida (včetně akutní pankreatitidy), vřed v horním gastrointestinálním traktu, ezofagitida, ascites*, anální fisura, dysfagie, gastroezofageální refluxní choroba
<i>Vzácné</i>	gastroenteropatie se ztrátou bílkovin, ileus, anální píštěl
<i>Není známo</i>	fatální gastrointestinální krvácení*
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Méně časté</i>	hepatitida, cholecystitida, cholestáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Velmi časté</i>	kožní vyrážka ^e
<i>Časté</i>	alopecie, dermatitida (včetně ekzému), pruritus, akné, suchá kůže, urtikarie, hyperhidróza
<i>Méně časté</i>	neutrofilní dermatóza, fotosenzitivita, porucha pigmentace, panikulitida, kožní vřed, bulózní stavy, poruchy nehtů, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, porucha ochlupení

<i>Vzácné</i>	leukocytoklastická vaskulitida, kožní fibróza
<i>Není známo</i>	Stevensův-Johnsonův syndrom ^f
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
<i>Velmi časté</i>	muskoskeletální bolesti ^g
<i>Časté</i>	artralgie, myalgie, svalová slabost, muskuloskeletální ztuhlost, svalová křeč
<i>Méně časté</i>	rhabdomyolýza, osteonekróza, zánět svalů, tendinitida, artritida
<i>Vzácné</i>	opožděný uzávěr epifýz ^h , růstová retardace ^h
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>Méně časté</i>	porucha funkce ledvin (včetně renálního selhání), časté močení, proteinurie
<i>Není známo</i>	nefrotický syndrom
Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím	
<i>Vzácné</i>	potrat
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>Méně časté</i>	gynekomastie, porucha menstruace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Velmi časté</i>	periferní edém ⁱ , únava, pyrexie, edém obličeje ⁱ
<i>Časté</i>	astenie, bolest, bolest na hrudi, generalizovaný edém ^{*k} , zimnice
<i>Méně časté</i>	malátnost, jiný superficiální edém ^l
<i>Vzácné</i>	porucha chůze
Vyšetření	
<i>Časté</i>	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti
<i>Méně časté</i>	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
<i>Časté</i>	kontuze

^a Zahrnuje sníženou chuť k jídlu, časnou sytost, zvýšenou chuť k jídlu.

^b Zahrnuje krvácení do CNS, hematom mozku, krvácení do mozku, extradurální hematom, intrakraniální krvácení, hemoragickou cévní mozkovou příhodu, subarachnoidální krvácení, subdurální hematom a subdurální krvácení.

^c Zahrnuje zvýšený mozkový natriuretický peptid, komorovou dysfunkci, levostrannou komorovou dysfunkci, pravostrannou komorovou dysfunkci, srdeční selhání, akutní srdeční selhání, chronické srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, kardiomyopatii, městnavou kardiomyopatii, diastolickou dysfunkci, sníženou ejekční frakci a selhání komor, selhání levé komory, selhání pravé komory a hypokinezu komor.

^d Nezahrnuje gastrointestinální krvácení a krvácení do CNS; tyto nežádoucí účinky jsou hlášeny v třídě gastrointestinálních poruch a poruch nervového systému.

^e Zahrnuje vyrážku po podání léku, erytém, multifonní erytém, erytrózu, exfoliativní vyrážku, generalizovaný erytém, genitální vyrážku, vyrážku z horka, milium, potničky, pustulózní psoriázu, vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku, pustulózní vyrážku, vezikulózní vyrážku, exfoliaci kůže, podráždění kůže, toxický kožní výsev, vezikulózní urtikarii a vaskulitickou vyrážku.

- ^f V rámci postmarketingového sledování byly hlášeny jednotlivé případy Stevensova-Johnsonova syndromu. Nebylo možné určit, zda tyto mukokutánní nežádoucí účinky přímo souvisí s dasatinibem nebo se souběžně podávaným léčivým přípravkem.
- ^g Muskuloskeletální bolest hlášená během léčby nebo po jejím ukončení.
- ^h Četnost hlášená v pediatrických klinických hodnoceních jako častá.
- ⁱ Edém v důsledku gravitace, lokalizovaný edém, periferní edém.
- ^j Zahrnuje edém spojivek, oční edém, otok očí, edém očních víček, edém obličeje, edém rtů, makulární edém, edém úst, orbitální edém, periorbitální edém, otok obličeje.
- ^k Hyperhydratace, retence tekutin, gastrointestinální edém, generalizovaný edém, periferní edém, edém, edém způsobený onemocněním srdce, perirenální efuze, edém po výkonu, viscerální edém.
- ^l Otok genitálu, edém místa incize, edém genitálu, edém penisu, otok penisu, edém skrota, kožní otok, otok varlete, vulvovaginální otok.
- * Další podrobnosti, viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myelosuprese

Léčba dasatinibem je spojena s anemií, neutropenií a trombocytopenií. Jejich výskyt nastává dříve a je častější u pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL než u pacientů s CML-CP (viz bod 4.4).

Krvácení

U pacientů užívajících dasatinib byly hlášeny krvácivé nežádoucí účinky související s přípravkem v rozsahu od petechií a epistaxe až po gastrointestinální krvácení nebo krvácení do CNS stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.4).

Retence tekutin

Různé nežádoucí účinky, jako je pleurální výpotek, ascites, plicní edém a perikardiální výpotek se superficiálním edémem nebo bez něj, mohou být souhrnně označeny jako „retence tekutin“.

V klinickém hodnocení nově diagnostikované CML-CP byl po minimálně 60měsíčním následném sledování hlášen nežádoucí účinek retence tekutin spojený s užíváním dasatinibu včetně pleurálního výpotku (28 %), superficiálního edému (14 %), plicní hypertenze (5 %), generalizovaného edému (4 %) a perikardiálního výpotku (4 %). Výskyt městnavého srdečního selhání/srdeční dysfunkce a plicního edému byl hlášen u < 2 % pacientů.

Kumulativní výskyt pleurálního výpotku (všech stupňů) souvisejícího s léčbou dasatinibem v průběhu času byl 10 % ve 12. měsíci, 14 % ve 24. měsíci, 19 % ve 36. měsíci, 24 % ve 48. měsíci a 28 % v 60. měsíci. Rekurentní pleurální výpotek související s léčbou dasatinibem mělo celkem 46 pacientů. U 17 pacientů se vyskytly 2 epizody, 6 pacientů mělo 3 epizody, 18 pacientů mělo 4–8 epizod a 5 mělo > 8 epizod pleurálního výpotku.

Medián doby do prvního výskytu pleurálního výpotku stupně 1 nebo 2 byl 114 týdnů (rozmezí hodnot 4–299 týdnů). Méně než 10 % pacientů s pleurálním výpotkem mělo těžké pleurální výpotky (stupně 3 nebo 4) související s léčbou dasatinibem. Medián doby do prvního výskytu pleurálního výpotku stupně ≥ 3 souvisejícího s léčbou dasatinibem byl 175 týdnů (rozmezí hodnot 114–274 týdnů). Medián doby trvání pleurálního výpotku (všech stupňů) byl 283 dnů (~40 týdnů).

Pleurální výpotek byl obvykle reverzibilní a byl léčen přerušением léčby dasatinibem a použitím diuretik nebo zavedením dalších vhodných opatření podpurné léčby (viz body 4.2 a 4.4). Mezi pacienty léčenými dasatinibem s pleurálním výpotkem souvisejícím s lékem (n = 73) u 45 (62 %) došlo k přerušení podávání dávky a u 30 (41 %) pacientů byla dávka snížena. Dále 34 (47 %) pacientů užívalo diuretika, 23 (32 %) kortikosteroidy a 20 (27 %) pacientů užívalo jak kortikosteroidy, tak diuretika. Terapeutickou thorakocentézu podstoupilo 9 (12 %) pacientů.

U 6 % pacientů léčených dasatinibem byla léčba z důvodu výskytu pleurálního výpotku souvisejícího s přípravkem ukončena. Výskyt pleurálního výpotku u pacientů nezhorsil schopnost dosáhnout odpovědi na léčbu. Mezi pacienty s pleurálním výpotkem léčenými dasatinibem bylo u 96 % dosaženo cCCyR, u 82 % bylo dosaženo MMR a u 50 % bylo dosaženo MR4.5 navzdory přerušení podávání dávky nebo úpravě dávky.

Další informace o pacientech s CML-CP a pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL viz bod 4.4.

U pacientů s pleurálním výpotkem byly hlášeny případy chylothoraxu. Některé případy chylothoraxu vymizely po vysazení dasatinibu, přerušení léčby nebo snížení dávky, ale většina případů vyžadovala také přídatnou léčbu.

Plicní arteriální hypertenze (PAH)

V souvislosti s expozicí dasatinibu byla hlášena PAH (prekapilární plicní arteriální hypertenze potvrzená pravostrannou srdeční katetrizací). V těchto případech byla PAH hlášena po zahájení léčby dasatinibem i během léčby trvající déle než 1 rok. Pacienti, u nichž se PAH vyskytla v průběhu léčby dasatinibem, často souběžně užívali jiné léčivé přípravky nebo měli kromě základní malignity i další onemocnění. U pacientů s PAH bylo po ukončení léčby dasatinibem pozorováno zlepšení hemodynamických a klinických parametrů.

Prodloužení intervalu QT

V klinickém hodnocení fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP měl po minimálně 12měsíčním následném sledování 1 pacient (< 1 %) léčený dasatinibem interval QTcF > 500 ms (viz bod 4.4). Po minimálně 60měsíčním následném sledování nebyli hlášeni další pacienti, kteří by měli interval QTcF > 500 ms.

V 5 klinických hodnoceních fáze 2 u pacientů s rezistencí k předchozí léčbě imatinibem nebo její nesnášenlivostí bylo u 865 pacientů užívajících 70 mg dasatinibu (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně prováděno EKG před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu v předem stanovených časových intervalech, výsledky byly hodnoceny centrálně. Interval QT byl korigován podle srdeční frekvence pomocí Fridericiovy metody. Ve všech časových intervalech po užití dávky v den 8 byly průměrné změny oproti výchozí hodnotě intervalu QTcF 4-6 ms s horní mezí 95% CI < 7 ms. Z 2 182 pacientů s rezistencí k předchozí léčbě imatinibem nebo její nesnášenlivostí, kteří byli v klinických hodnoceních léčení dasatinibem, bylo u 15 (1 %) pacientů hlášeno prodloužení intervalu QTc jako nežádoucí účinek. U 21 pacientů (1 %) se vyskytl interval QTcF > 500 ms (viz bod 4.4).

Kardiální nežádoucí účinky

Pacienty s rizikovými faktory nebo s onemocněním srdce v anamnéze je třeba pečlivě monitorovat s ohledem na známky nebo příznaky srdeční dysfunkce a pacienty je třeba vyšetřit a vhodně léčit (viz bod 4.4).

Reaktivace viru hepatitidy B

V souvislosti s inhibitory tyrozinkinázy BCR-ABL byla zaznamenána reaktivace hepatitidy B. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo úmrtí pacienta (viz bod 4.4).

V klinickém hodnocení fáze 3 s optimalizací dávky u pacientů s CML-CP s rezistencí k předchozí léčbě imatinibem nebo její nesnášenlivostí (medián trvání léčby 30 měsíců) byla incidence výskytu pleurálního výpotku a městnavého srdečního selhání/srdeční dysfunkce nižší u pacientů léčených dasatinibem v dávce 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně než u pacientů léčených dasatinibem v dávce 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně. Také

myelosuprese byla méně často hlášena v léčebné skupině s dávkou 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně (viz „Abnormality laboratorních hodnot“ níže). Medián trvání léčby ve skupině s dávkou 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně byl 37 měsíců (rozmezí hodnot 1–91 měsíců). Kumulativní výskyt vybraných nežádoucích účinků, které byly hlášeny při doporučené zahajovací dávce 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně, je uveden v tabulce 6a.

Tabulka 6a: Vybrané nežádoucí účinky hlášené v klinickém hodnocení fáze 3 s optimalizací dávky (CML-CP s rezistencí k imatinibu nebo jeho nesnášenlivostí)^a

	Minimálně 2leté následné sledování		Minimálně 5leté následné sledování		Minimálně 7leté následné sledování	
	Všechny stupně	Stupně 3/4	Všechny stupně	Stupně 3/4	Všechny stupně	Stupně 3/4
Preferovaný termín	Procento (%) pacientů					
Průjem	27	2	28	2	28	2
Retence tekutin	34	4	42	6	48	7
Superficiální edém	18	0	21	0	22	0
Pleurální výpotek	18	2	24	4	28	5
Generalizovaný edém	3	0	4	0	4	0
Perikardiální výpotek	2	1	2	1	3	1
Plicní hypertenze	0	0	0	0	2	1
Krvácení	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinální krvácení	2	1	2	1	2	1

^a Výsledky klinického hodnocení fáze 3 s optimalizací dávky hlášené u populace (n = 165) s doporučenou zahajovací dávkou 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně.

V klinickém hodnocení fáze 3 s optimalizací dávky u pacientů s pokročilou fází CML a Ph+ ALL byl medián trvání léčby 14 měsíců u akcelerované fáze CML, 3 měsíce u myeloidní blastické fáze CML, 4 měsíce u lymfoidní blastické fáze CML a 3 měsíce u Ph+ ALL. Vybrané nežádoucí účinky, které byly hlášeny při doporučené zahajovací dávce 140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně jsou uvedeny v tabulce 6b. Rovněž byl hodnocen léčebný režim 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně. Pro režim 140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně byl prokázán profil účinnosti srovnatelný s profilem režimu 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně, ale příznivější bezpečnostní profil.

Tabulka 6b: Vybrané nežádoucí účinky hlášené během klinického hodnocení fáze 3 s optimalizací dávky: pokročilá fáze CML a Ph+ ALL^a

Preferovaný termín	140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně n = 304	
	Všechny stupně	Stupně 3/4
	Procento (%) pacientů	
Průjem	28	3
Retence tekutin	33	7
Superficiální edém	15	< 1
Pleurální výpotek	20	6
Generalizovaný edém	2	0
Městnavé srdeční selhání/srdeční dysfunkce ^b	1	0
Perikardiální výpotek	2	1
Plicní edém	1	1
Krvácení	23	8
Gastrointestinální krvácení	8	6

- ^a Výsledky hlášené z klinického hodnocení fáze 3 s optimalizací dávky u populace (n = 304) při doporučené zahajovací dávce 140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně ve 2letém závěrečném následném sledování.
- ^b Zahrnuje dysfunkci komor, srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, kardiomyopatii, městnavou kardiomyopatii, diastolickou dysfunkci, sníženou ejekční frakci a selhání komor.

Dále byla provedena 2 klinická hodnocení u celkem 161 pediatrických pacientů s Ph+ ALL, v nichž se dasatinib podával v kombinaci s chemoterapií. V pivotním klinickém hodnocení byl u 106 dětských pacientů podáván dasatinib v kombinaci s chemoterapií v režimu kontinuálního podávání dávky. V podpůrném klinickém hodnocení z 55 pediatrických pacientů 35 užívalo dasatinib v kombinaci s chemoterapií v režimu přerušovaného podávání dávky (2 týdny léčby následované 1-2 týdny bez léčby) a 20 pacientů užívalo dasatinib v kombinaci s chemoterapií v režimu kontinuálního podávání dávky. Ve skupině 126 pediatrických pacientů s Ph+ ALL léčených dasatinibem v režimu kontinuálního podávání dávky byl medián trvání léčby 23,6 měsíců (rozmezí hodnot 1,4-33 měsíců).

Ze 126 pediatrických pacientů s Ph+ ALL v kontinuálním režimu podávání dávky došlo u 2 (1,6 %) pacientů k nežádoucím účinkům vedoucím k ukončení léčby. Nežádoucí účinky hlášené v těchto 2 pediatrických klinických hodnoceních s četností výskytu > 10 % u pacientů s režimem kontinuálního podávání dávky jsou uvedeny v tabulce 7. Je třeba zmínit, že pleurální výpotek byl hlášen u 7 (5,6 %) pacientů v této skupině, a proto není do tabulky zahrnutý.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky hlášené u > 10 % pediatrických pacientů s Ph+ ALL léčených dasatinibem v režimu kontinuálního podávání dávky v kombinaci s chemoterapií (n = 126)^a

Nežádoucí účinek	Procento (%) pacientů	
	Všechny stupně	Stupně 3/4
Febrilní neutropenie	27,0	26,2
Nauzea	20,6	5,6
Zvracení	20,6	4,8
Bolest břicha	14,3	3,2
Průjem	12,7	4,8
Pyrexie	12,7	5,6
Bolest hlavy	11,1	4,8
Snížená chuť k jídlu	10,3	4,8
Únava	10,3	0

^a V pivotním klinickém hodnocení byl z celkem 106 pacientů u 24 pacientů prášek pro perorální suspenzi podán alespoň jednou a 8 z nich užívalo výhradně prášek pro perorální suspenzi.

Abnormality laboratorních hodnot

Hematologie

V klinickém hodnocení fáze 3 s nově diagnostikovanou CML-CP byly po minimálně 12měsíčním následném sledování u pacientů užívajících dasatinib hlášeny následující laboratorní abnormality stupně 3 nebo 4: neutropenie (21 %), trombocytopenie (19 %) a anemie (10 %). Kumulativní výskyt po minimálně 60měsíčním následném sledování byl 29 % u neutropenie, 22 % u trombocytopenie a 13 % u anemie.

U pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP léčených dasatinibem, u nichž se objevila myelosuprese stupně 3 nebo 4, se stav zpravidla zlepšil po krátkém přerušení a/nebo po snížení dávky a permanentní ukončení léčby nastalo u 1,6 % pacientů s minimálně 12měsíčním sledováním. Po minimálně 60měsíčním následném sledování byl celkový výskyt trvalého ukončení léčby z důvodu myelosuprese 3. nebo 4. stupně 2,3 %.

U pacientů s CML s rezistencí k předchozí léčbě imatinibem nebo její nesnášenlivostí byly cytopenie (trombocytopenie, neutropenie a anemie) pravidelným nálezem. Výskyt cytopenií však zcela zřejmě závisel také na stadiu onemocnění. Četnost hematologických abnormalit stupně 3 a 4 je uvedena v tabulce 8.

Tabulka 8: Hematologické laboratorní abnormality stupně 3/4 dle kritérií CTC v klinických hodnoceních u pacientů s rezistencí k předchozí léčbě imatinibem či její nesnášenlivostí^a

	Chronická fáze (n = 165)^b	Akcelerovaná fáze (n = 157)^c	Myeloidní blastická fáze (n = 74)^c	Lymfoidní blastická fáze a Ph+ ALL (n = 168)^c
	Procento (%) pacientů			
Hematologické parametry				
Neutropenie	36	58	77	76
Trombocytopenie	23	63	78	74
Anemie	13	47	74	44

^a Výsledky hlášené z klinického hodnocení fáze 3 s optimalizací dávky po 2letém následném sledování.

^b Výsledky klinického hodnocení CA180-034 při doporučené zahajovací dávce 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně.

^c Výsledky klinického hodnocení CA180-035 při doporučené zahajovací dávce 140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně.

Stupně dle kritérií CTC: neutropenie (stupeň 3 $\geq 0,5$ až $< 1,0 \times 10^9/l$, stupeň 4 $< 0,5 \times 10^9/l$);
trombocytopenie (stupeň 3 ≥ 25 až $< 50 \times 10^9/l$, stupeň 4 $< 25 \times 10^9/l$);
anemie (hemoglobin stupeň 3 ≥ 65 až < 80 g/l, stupeň 4 < 65 g/l).

Kumulativní výskyt cytopenií stupně 3 nebo 4 u pacientů léčených dávkou 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně byl podobný po 2 a 5 letech včetně: neutropenie (35 % vs. 36 %), trombocytopenie (23 % vs. 24 %) a anemie (13 % vs. 13 %).

U pacientů, u nichž se objevila myelosuprese stupně 3 nebo 4, obvykle došlo po krátkém přerušení podávání dávky a/nebo snížení dávky ke zlepšení, přičemž trvalé ukončení léčby bylo nutné u 5 % pacientů. Většina pacientů pokračovala v léčbě bez dalších známek myelosuprese.

Biochemie

V klinickém hodnocení s nově diagnostikovanou CML-CP byla u 4 % pacientů léčených dasatinibem hlášena hypofosfatemie stupně 3 nebo 4 a zvýšení aminotransferáz, kreatininu a bilirubinu stupně 3 nebo 4 bylo hlášeno u ≤ 1 % pacientů s minimálně 12měsíčním následným sledováním. Kumulativní výskyt po minimálně 60měsíčním následném sledování byl 7 % u hypofosfatemie stupně 3 nebo 4, 1 % u zvýšení kreatininu a bilirubinu stupně 3 nebo 4 a zvýšení aminotransferáz stupně 3 nebo 4 zůstalo na 1 %. Kvůli těmto biochemickým laboratorním parametrům nedošlo k žádnému přerušení léčby dasatinibem.

Dvouleté následné sledování

Zvýšení aminotransferáz nebo bilirubinu stupně 3 nebo 4 byla hlášena u 1 % pacientů s CML-CP (s rezistencí k imatinibu nebo jeho nesnášenlivostí), přičemž zvýšení těchto hodnot bylo hlášeno s vyšší četností 1-7 % u pacientů s pokročilou fází CML a Ph+ ALL. Obvykle to bylo léčeno snížením dávky nebo přerušením léčby. V klinickém hodnocení fáze 3 s optimalizací dávky u CML-CP bylo zvýšení aminotransferáz nebo bilirubinu stupně 3 nebo 4 hlášeno u ≤ 1 % pacientů s podobně nízkou incidencí ve 4 léčebných skupinách. V klinickém hodnocení fáze 3 s optimalizací dávky u pokročilé fáze CML a Ph+ ALL bylo zvýšení aminotransferáz nebo bilirubinu stupně 3 nebo 4 hlášeno u 1-5 % pacientů napříč léčebnými skupinami.

Přibližně u 5 % pacientů léčených dasatinibem, kteří měli normální výchozí hodnoty, došlo v určitém okamžiku v průběhu klinického hodnocení k přechodné hypokalcemii stupně 3 nebo 4. Obecně nebyl zjištěn žádný vztah mezi sníženou hladinou vápníků a klinickými příznaky. U pacientů, u nichž se objevila hypokalcemie stupně 3 nebo 4, často došlo ke zlepšení při perorální suplementaci vápníku.

Hypokalcemie, hypokalemie a hypofosfatemie stupně 3 nebo 4 byly hlášeny u pacientů ve všech fázích CML, avšak se zvýšenou četností byly hlášeny u pacientů s myeloidní nebo lymfoidní blastickou fází CML a Ph+ ALL. Zvýšení kreatininu stupně 3 nebo 4 byla hlášena u < 1 % pacientů s CML-CP a častěji byla hlášena u 1–4 % pacientů v pokročilé fázi CML.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil dasatinibu podávaného v monoterapii u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP byl srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých.

Bezpečnostní profil dasatinibu podávaného v kombinaci s chemoterapií u pediatrických pacientů s Ph+ ALL byl shodný se známým bezpečnostním profilem dasatinibu u dospělých a s očekávanými účinky chemoterapie, s výjimkou nižšího výskytu pleurálního výpotku u pediatrických pacientů v porovnání s dospělými.

V pediatrických klinických hodnoceních CML byl výskyt laboratorních abnormalit v souladu se známým profilem laboratorních parametrů u dospělých.

V pediatrických klinických hodnoceních s ALL byl výskyt laboratorních abnormalit shodný se známým profilem laboratorních parametrů u dospělých v kontextu pacienta s akutní leukémií užívajícího základní chemoterapeutický režim.

Zvláštní populace

Ačkoli byl bezpečnostní profil dasatinibu u starších pacientů obdobný tomu u mladší populace, u pacientů ve věku ≥ 65 let byly častěji hlášeny nežádoucí účinky jako únava, pleurální výpotek, dyspnoe, kašel, krvácení v dolní části gastrointestinálního traktu a porucha chuti k jídlu a bylo pravděpodobnější, že se u nich objeví méně často hlášené nežádoucí účinky jako břišní distenze, závrať, perikardiální výpotek, městnavé srdeční selhání a snížení tělesné hmotnosti. Tuto populaci je proto nutné pečlivě sledovat (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Zkušenost s předávkováním dasatinibem během klinických studií je omezena na ojedinělé případy. Nejvyšší předávkování, které odpovídá dávce 221 mg přípravku Daruph za den po dobu 1 týdne, bylo hlášeno u 2 pacientů a u obou se objevil významné snížení počtu trombocytů. Vzhledem k tomu, že dasatinib je spojený s myelosupresí stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.4), pacienti, kteří užijí vyšší než

doporučenou dávku, musí být důkladně sledováni s ohledem na myelosupresi a je třeba jim podat vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EA02.

Farmakodynamika

Dasatinib inhibuje aktivitu BCR-ABL kinázy a kináz z rodiny SRC, jakož i řady dalších vybraných onkogenních kináz včetně c-KIT, kináz efrinového (EPH) receptoru a receptoru PDGF β . Dasatinib je silný, subnanomolární inhibitor BCR-ABL kinázy s účinností při koncentraci 0,6-0,8 nM. Váže se jak na neaktivní, tak na aktivní konformaci enzymu BCR-ABL.

Mechanismus účinku

In vitro je dasatinib účinný v leukemických buněčných liniích představujících varianty onemocnění citlivého i rezistentního k imatinibu. Tyto neklinické studie prokazují, že dasatinib dokáže překonat rezistenci na imatinib vyplývající z nadměrné exprese (overexprese) BCR-ABL, doménových mutací BCR-ABL kinázy, aktivace alternativních signálních drah zahrnujících kinázy ze skupiny SRC (LYN, HCK) a overexprese genu multilékové rezistence. Kromě toho dasatinib inhibuje kinázy ze skupiny SRC při subnanomolárních koncentracích.

Při samostatných experimentech *in vivo* s použitím myších modelů CML zabránil dasatinib progresi chronické CML do blastické fáze a prodloužil přežití myši nesoucích buněčné linie CML odvozené od pacientů a rostoucí v různých oblastech včetně centrálního nervového systému.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinickém hodnocení fáze 1 byly pozorovány hematologické i cytogenetické odpovědi ve všech fázích CML a u Ph+ ALL u prvních 84 pacientů, kteří byli léčeni a následně sledováni po dobu 27 měsíců. Odpovědi byly dlouhodobé ve všech fázích CML i Ph+ ALL.

Byla provedena 4 jednoramenná, nekontrolovaná, otevřená klinická hodnocení fáze 2, jejichž cílem bylo stanovit bezpečnost a účinnost dasatinibu u pacientů s CML v chronické, akcelerované nebo myeloidní blastické fázi, kteří byli rezistentní k imatinibu nebo jej netolerovali. Jedno randomizované, nekomparativní klinické hodnocení bylo provedeno u pacientů v chronické fázi, u nichž selhala počáteční léčba imatinibem v dávce 400 nebo 600 mg. Zahajovací dávka dasatinibu byla 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně. Změny dávkování byly povoleny za účelem zlepšení účinku nebo zvládnutí toxicity (viz bod 4.2).

Byla provedena 2 randomizovaná, otevřená klinická hodnocení fáze 3 s cílem zhodnotit účinnost dasatinibu podávaného jednou denně v porovnání s dasatinibem podávaným dvakrát denně. Dále pak bylo provedeno 1 otevřené, randomizované srovnávací klinické hodnocení fáze 3 u dospělých pacientů s nově diagnostikovou CML-CP.

Účinnost dasatinibu je založena na míře hematologických a cytogenetických odpovědí. Délka trvání odpovědi a odhadované míry přežití poskytují další důkazy klinického přínosu dasatinibu.

V klinických hodnoceních bylo celkem hodnoceno 2 712 pacientů, z nichž 23 % bylo ve věku ≥ 65 let a 5 % ve věku ≥ 75 let.

CML-CP – nově diagnostikovaná

Mezinárodní, otevřené, multicentrické, randomizované, komparativní klinické hodnocení fáze 3 bylo provedeno u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP. Pacienti byli randomizováni k užívání dasatinibu v dávce 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně, nebo k užívání imatinibu v dávce 400 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem byla míra potvrzené kompletní cytogenetické odpovědi (cCCyR) v průběhu 12 měsíců. Sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu trvání cCCyR (ukazatel dlouhodobosti odpovědi), dobu k dosažení cCCyR, míru velké molekulární odpovědi (MMR), dobu k dosažení MMR, přežití bez progresse onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS). Ostatní relevantní výsledky týkající se účinnosti zahrnovaly míry CCyR a celkové molekulární odpovědi (CMR). Klinické hodnocení stále probíhá.

Celkem 519 pacientů bylo randomizováno do léčebné skupiny: 259 k užívání dasatinibu a 260 k užívání imatinibu. Výchozí charakteristiky obou skupin byly vyvážené s ohledem na věk (medián věku 46 let pro skupinu s dasatinibem s 10 % pacientů ve věku ≥ 65 let a 49 let pro skupinu s imatinibem s 11 % pacientů ve věku ≥ 65 let), pohlaví (ženy 44 % pro dasatinib, 37 % pro imatinib) a rasu (běloši 51 % pro dasatinib a 55 % pro imatinib; Asijsci 43 % pro dasatinib a 37 % pro imatinib). Na počátku klinického hodnocení bylo v obou skupinách rozložení Hasfordova skóre obdobné (nízké riziko: 33 % pro dasatinib a 34 % pro imatinib; střední riziko: 48 % pro dasatinib a 47 % pro imatinib; vysoké riziko: 19 % pro dasatinib a 19 % pro imatinib).

Při minimální době následného sledování 12 měsíců léčbu první volby stále užívalo 85 % pacientů randomizovaných do skupiny s dasatinibem a 81 % ze skupiny s imatinibem. Ukončení léčby během 12 měsíců v důsledku progresse onemocnění nastalo u 3 % pacientů léčených dasatinibem a u 5 % pacientů léčených imatinibem.

Při minimální době následného sledování 60 měsíců léčbu první volby stále užívalo 60 % pacientů randomizovaných do skupiny s dasatinibem a 63 % pacientů randomizovaných do skupiny s imatinibem. Ukončení léčby během 60 měsíců v důsledku progresse onemocnění nastalo u 11 % pacientů léčených dasatinibem a u 14 % pacientů léčených imatinibem.

Výsledky týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce 9. V průběhu prvních 12 měsíců léčby bylo u statisticky významně většího podílu pacientů ve skupině s dasatinibem dosaženo cCCyR v porovnání s pacienty ve skupině s imatinibem. Účinnost dasatinibu byla konzistentní napříč různými podskupinami, které zahrnovaly rozdělení podle věku, pohlaví a Hasfordova skóre na počátku klinického hodnocení.

Tabulka 9: Výsledky týkající se účinnosti z klinického hodnocení fáze 3 s nově diagnostikovanými pacienty s CML-CP

	Dasatinib	Imatinib	p–hodnota
	n = 259	n = 260	
	Míra odpovědi (95 % CI)		
Cytogenetická odpověď			
v průběhu 12 měsíců			

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 průběhu 24 měsíců			
cCCyR ^a	80,3 %	74,2 %	—
CCyR ^b	87,3 %	82,3 %	—
v průběhu 36 měsíců			
cCCyR ^a	82,6 %	77,3 %	—
CCyR ^b	88,0 %	83,5 %	—
v průběhu 48 měsíců			
cCCyR ^a	82,6 %	78,5 %	—
CCyR ^b	87,6 %	83,8 %	—
v průběhu 60 měsíců			
cCCyR ^a	83,0 %	78,5 %	—
CCyR ^b	88,0 %	83,8 %	—
MMR^c			
12 měsíců	52,1 % (45,9-58,3)	33,8 % (28,1-39,9)	p < 0,00003*
24 měsíců	64,5 % (58,3-70,3)	50 % (43,8-56,2)	—
36 měsíců	69,1 % (63,1-74,7)	56,2 % (49,9-62,3)	—
48 měsíců	75,7 % (70,0-80,8)	62,7 % (56,5-68,6)	—
60 měsíců	76,4 % (70,8-81,5)	64,2 % (58,1-70,1)	p = 0,0021
Poměr rizik (HR)			
v průběhu 12 měsíců (99,99% CI)			
Doba do cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p < 0,0001*
Doba do MMR	2,01 (1,2-3,4)		p < 0,0001*
Doba trvání cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p < 0,035
v průběhu 24 měsíců (95% CI)			
Doba do cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Doba do MMR	1,69 (1,34-2,12)		—

Doba trvání cCCyR	0,77 (0,55-1,10)	—
v průběhu 36 měsíců (95% CI)		
Doba do cCCyR	1,48 (1,22-1,80)	—
Doba do MMR	1,59 (1,28-1,99)	—
Doba trvání cCCyR	0,77 (0,53-1,11)	—
v průběhu 48 měsíců (95% CI)		
Doba do cCCyR	1,45 (1,20-1,77)	—
Doba do MMR	1,55 (1,26-1,91)	—
Doba trvání cCCyR	0,81 (0,56-1,17)	—
v průběhu 60 měsíců (95% CI)		
Doba do cCCyR	1,46 (1,20-1,77)	p = 0,0001
Doba do MMR	1,54 (1,25-1,89)	p < 0,0001
Doba trvání cCCyR	0,79 (0,55-1,13)	p = 0,1983

^a cCCyR je definována jako odpověď zaznamenaná při 2 po sobě následujících příležitostech (v rozmezí alespoň 28 dní).

^b CCyR je založena na jednorázovém cytogenetickém vyšetření kostní dřeně.

^c MMR (kdykoli) byla definovaná jako hladina transkriptů BCR-ABL $\leq 0,1\%$ na mezinárodně uznávané škále stanovená metodou RQ-PCR ve vzorcích periferní krve. Uvedeny jsou kumulativní výskyty reprezentující minimální sledování ke specifickému časovému ohraničení.

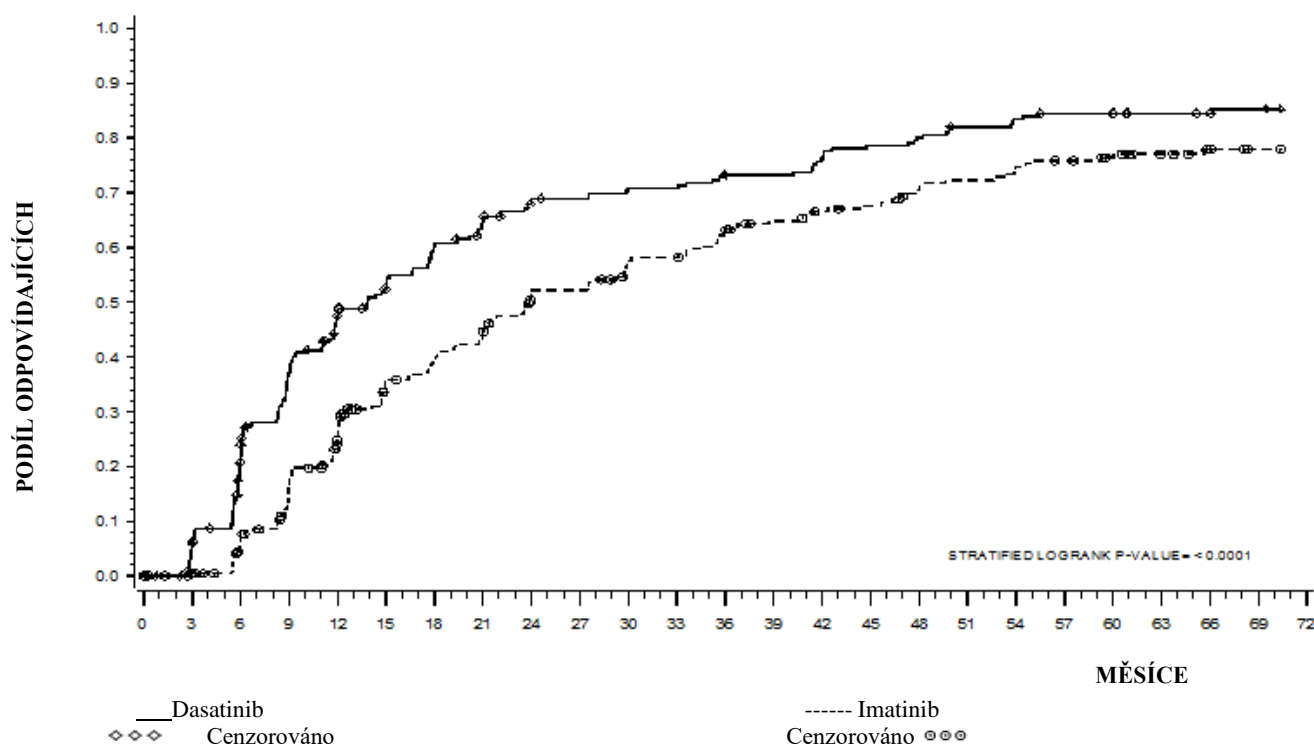
* Úprava na Hasfordovo skóre a naznačuje statistickou významnost na předem definované nominální hladině statistické významnosti.

CI: interval spolehlivosti.

Po 60měsíčním následném sledování byl medián doby do cCCyR 3,1 měsíce ve skupině s dasatinibem a 5,8 měsíců ve skupině s imatinibem u pacientů s potvrzenou CCyR. Medián doby do MMR po 60měsíčním následném sledování byl 9,3 měsíců ve skupině s dasatinibem a 15,0 měsíců ve skupině s imatinibem u pacientů s MMR. Tyto výsledky jsou v souladu s pozorovanými výsledky ve 12., 24. a 36. měsíci.

Doba do dosažení MMR je zobrazena graficky na obrázku 1. Doba do dosažení MMR byla konzistentně kratší u pacientů léčených dasatinibem v porovnání s pacienty léčenými imatinibem.

Obrázek 1: Kaplanův-Meierův odhad doby do dosažení MMR

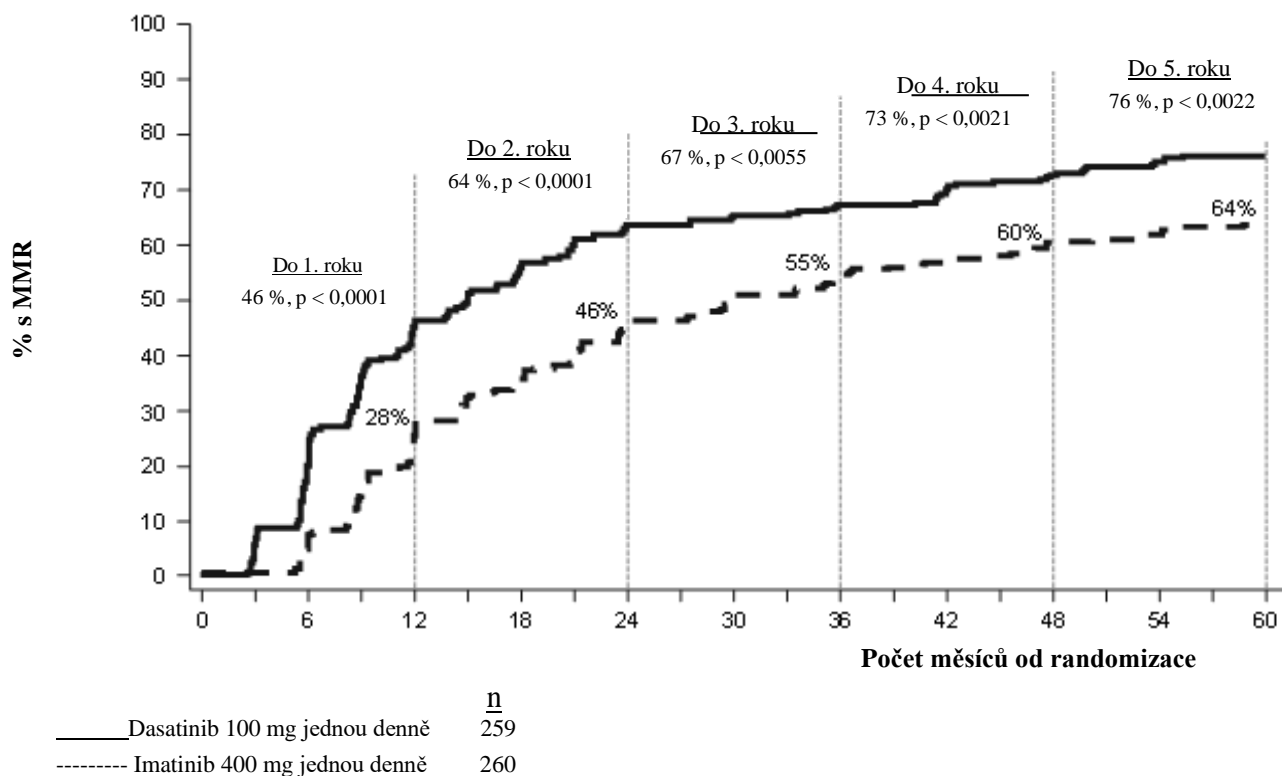


SKUPINA	# ODPOVÍDAJÍCÍ / # RANDOMIZOVANÍ	POMĚR RIZIK (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib vs. imatinib		1,54 (1,25–1,89)

Míry cCCyR v průběhu 3 měsíců (54 % u dasatinibu a 30 % u imatinibu), 6 měsíců (70 % a 56 %), 9 měsíců (75 % a 63 %), 24 měsíců (80 % a 74 %), 36 měsíců (83 % a 77 %), 48 měsíců (83 % a 79 %) a 60 měsíců (83 % a 79 %) byly v souladu s primárním cílovým parametrem. Míry MMR v průběhu 3 měsíců (8 % u dasatinibu a 0,4 % u imatinibu), 6 měsíců (27 % a 8 %), 9 měsíců (39 % a 18 %), 12 měsíců (46 % a 28 %), 24 měsíců (64 % a 46 %), 36 měsíců (67 % a 55 %), 48 měsíců (73 % a 60 %) a 60 měsíců (76 % a 64 %) byly také v souladu s primárním cílovým parametrem.

Míry MMR v konkrétních časových bodech jsou graficky zobrazeny na obrázku 2. Hodnoty MMR byly konzistentně vyšší u pacientů léčených dasatinibem v porovnání s pacienty léčenými imatinibem.

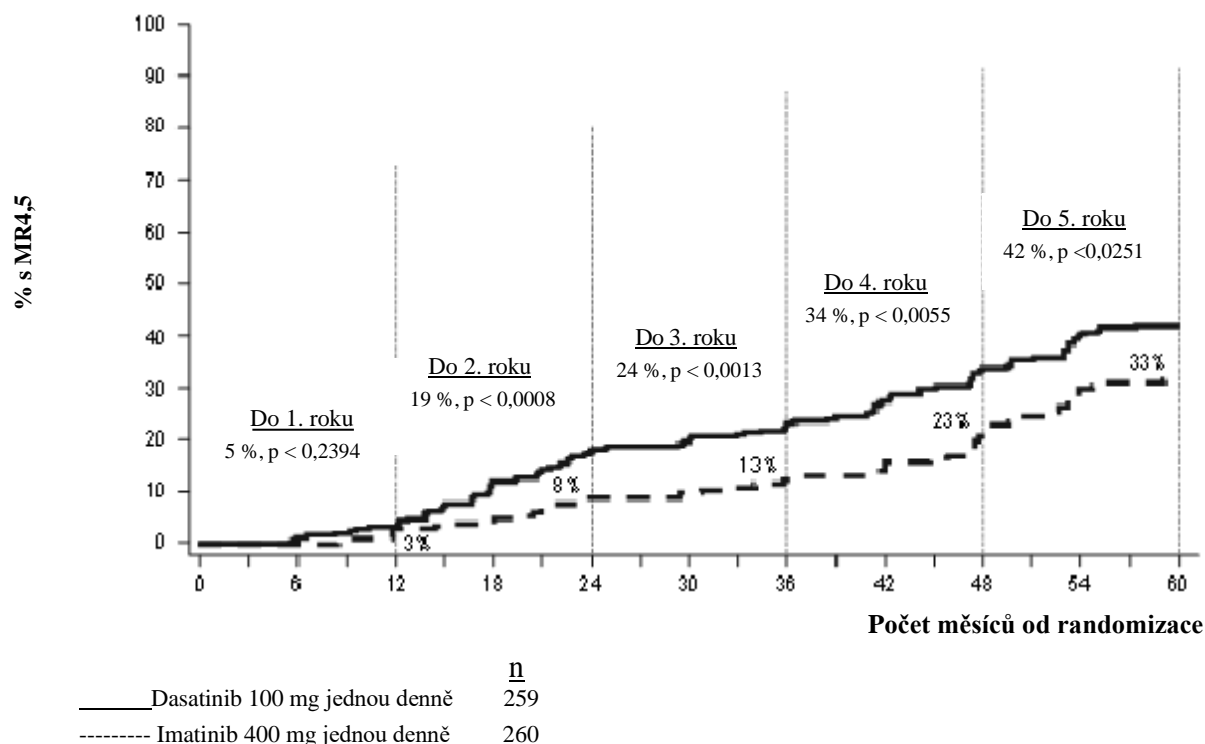
Obrázek 2: Míry MMR v průběhu času – všichni randomizovaní pacienti v klinickém hodnocení fáze 3 u nově diagnostikovaných pacientů s CML-CP



Podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo hladiny transkriptů BCR-ABL $\leq 0,01$ % (4log snížení), byl vyšší ve skupině s dasatinibem v porovnání se skupinou s imatinibem (54,1 % vs. 45 %). Podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo hladiny transkriptů BCR-ABL $\leq 0,0032$ % (4,5log snížení), byl vyšší ve skupině s dasatinibem v porovnání s imatinibem (44 % vs. 34 %).

Míry MR4,5 v průběhu času jsou zobrazeny graficky na obrázku 3. Míry MR4,5 byly konzistentně vyšší u pacientů léčených dasatinibem v porovnání s pacienty léčenými imatinibem.

Obrázek 3: Míry MR4,5 v průběhu času – všichni randomizovaní pacienti v klinickém hodnocení fáze 3 u nově diagnostikovaných pacientů s CML-CP



Míra MMR v jakémkoli časovém bodě u každé rizikové skupiny stanovená podle Hasfordova skóre byla vyšší ve skupině s dasatinibem v porovnání se skupinou s imatinibem (nízké riziko: 90 % a 69 %; střední riziko: 71 % a 65 %; vysoké riziko: 67 % a 54 %).

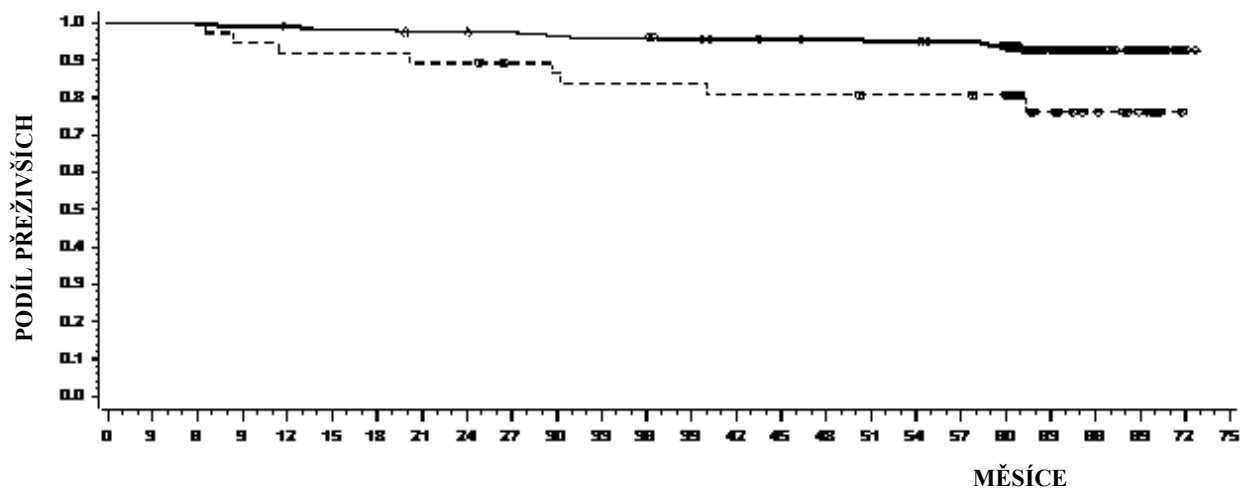
V dodatečné analýze bylo u více pacientů léčených dasatinibem (84 %) dosaženo časné molekulární odpovědi (definované jako hladiny transkriptů BCR-ABL $\leq 10\%$ ve 3. měsíci) v porovnání s pacienty léčenými imatinibem (64 %). U pacientů, u nichž bylo dosaženo časné molekulární odpovědi, bylo nižší riziko transformace, vyšší míra PFS a vyšší míra OS, viz tabulka 10.

Tabulka 10: Pacienti léčení dasatinibem s BCR-ABL $\leq 10\%$ a $> 10\%$ v 3. měsíci

Dasatinib n = 235	Pacienti s BCR-ABL $\leq 10\%$ ve 3. měsíci	Pacienti s BCR-ABL $> 10\%$ ve 3. měsíci
Počet pacientů (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformace u pacientů v 60. měsíci, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Míra PFS v 60. měsíci (95% CI)	92,0 % (89,6-95,2)	73,8 % (52,0-86,8)
Míra OS v 60. měsíci (95% CI)	93,8 % (89,3-96,4)	80,6 % (63,5-90,2)

Míra OS v konkrétních časových bodech je graficky zobrazena na obrázku č. 4. Míra OS byla konzistentně vyšší u pacientů léčených dasatinibem, u nichž bylo dosaženo hladiny transkriptů BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 měsících léčby než u pacientů, kteří této hladiny nedosáhli.

Obrazek 4: „Mezníkový graf“ celkového přežití pro dasatinib při hladině transkriptů BCR-ABL ($\leq 10\%$ nebo $> 10\%$) ve 3. měsíci v klinickém hodnocení fáze 3 u nově diagnostikovaných pacientů s CML-CP



Pacienti v riziku

$\leq 10\%$	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

— $\leq 10\%$

----- $> 10\%$

◇◇◇ Cenzorováno

⊙⊙⊙ Cenzorováno

SKUPINA	Počet ÚMRTÍ / pacientů dosahujících mezníku	MEDIÁN (95% CI)	POMĚR RIZIKA (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)	
$> 10\%$	8/37	(. - .)	0,29 (0,12-0,69)

Progrese onemocnění byla definována jako zvyšující se počet leukocytů navzdory odpovídající léčbě, ztráta CHR, částečné CyR nebo CCyR, progrese do akcelerované nebo blastické fáze, nebo úmrtí. Odhadované 60měsíční PFS bylo 88,9 % (CI: 84-92,4 %) jak u skupiny s dasatinibem, tak imatinibem. V 60. měsíci docházelo k přechodu do akcelerované nebo blastické fáze u méně pacientů léčených dasatinibem ($n = 8$; 3 %) než u pacientů léčených imatinibem ($n = 15$; 5,8 %). Odhadované míry 60měsíčního přežití byly 90,9 % (CI: 86,6-93,8 %) u pacientů léčených dasatinibem a 89,6 % (CI: 85,2-92,8 %) u pacientů léčených imatinibem. Mezi dasatinibem a imatinibem nebyl žádný rozdíl 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 pacientů, u nichž byla hlášena progrese onemocnění nebo ukončení léčby dasatinibem nebo imatinibem, bylo provedeno sekvenování BCR-ABL, pokud byly dostupné vzorky krve. V obou léčebných ramenech byla podobná míra výskytu mutací. Mezi pacienty léčenými dasatinibem byly detekovány mutace T315I, F317I/L a V299L. Spektrum mutací zjištěné ve skupině léčené imatinibem bylo odlišné. Na základě údajů *in vitro* se dasatinib nejevil účinný proti mutaci T315I.

CML-CP – rezistence k předchozí léčbě imatinibem nebo její nesnášenlivost

Byla provedena 2 klinická hodnocení u pacientů rezistentních k imatinibu nebo s jeho nesnášenlivostí; primárním cílovým parametrem účinnosti byla v těchto klinických hodnoceních velká cytogenetická odpověď (MCyR).

Klinické hodnocení č. 1

Otevřené, randomizované, nekomparativní, multicentrické klinické hodnocení bylo provedeno u pacientů, u nichž selhala úvodní léčba imatinibem v dávce 400 nebo 600 mg. Pacienti byli randomizováni (2 : 1) buď k užívání dasatinibu (70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně), nebo imatinibu (400 mg dvakrát denně). V případě průkazu progresse onemocnění nebo nesnášenlivosti léčby, kterou nebylo možné zvládat úpravou dávky, bylo možné převedení do alternativního léčebného ramene. Primárním cílovým parametrem byla MCyR ve 12. týdnu. K dispozici jsou výsledky od 150 pacientů: 101 pacientů bylo randomizováno do ramene s dasatinibem a 49 do skupiny s imatinibem (všichni rezistentní na imatinib). Medián doby od diagnózy do randomizace byl 64 měsíců ve skupině s dasatinibem a 52 měsíců ve skupině s imatinibem. Všichni pacienti již byli extenzivně léčeni. Předchozí CHR na imatinib bylo dosaženo u 93 % pacientů celkové populace. Předchozí MCyR na imatinib bylo dosaženo u 28 % pacientů v ramenu s dasatinibem a u 29 % pacientů v ramenu s imatinibem.

Medián doby trvání léčby byl 23 měsíce u dasatinibu (přičemž 44 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců) a 3 měsíce u imatinibu (přičemž 10 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců). V ramenu s dasatinibem bylo dosaženo CHR před převedením u 93 % pacientů a v ramenu s imatinibem u 82 % pacientů.

Ve 3. měsíci bylo dosaženo MCyR častěji v ramenu s dasatinibem (36 %) než v ramenu s imatinibem (29 %), přičemž u 22 % pacientů v ramenu s dasatinibem byla hlášena CCyR, zatímco v ramenu s imatinibem bylo CCyR dosaženo pouze u 8 % pacientů. Při delší léčbě a následném sledování (medián 24 měsíců) bylo před převedením MCyR dosaženo u 53 % pacientů léčených dasatinibem (CCyR u 44 %) a u 33 % pacientů léčených imatinibem (CCyR u 18 %). Z pacientů, kteří byli před vstupem do klinického hodnocení léčeni imatinibem v dávce 400 mg, bylo MCyR dosaženo u 61 % pacientů v rameni s dasatinibem a u 50 % v rameni s imatinibem.

Podle Kaplanových-Meierových odhadů byl podíl pacientů, u nichž byla MCyR udržena po dobu 1 roku, 92 % (95 % CI: [85-100 %]) u dasatinibu (CCyR 97 %, 95 % CI: [92-100 %]) a 74 % (95 % CI: [49-100 %]) u imatinibu (CCyR 100 %). Podíl pacientů, u nichž byla MCyR udržena po dobu 18 měsíců, byl 90 % (95 % CI: [82-98%]) u dasatinibu (CCyR 94 %, 95 % CI: [87-100 %]) a 74 % (95 % CI: [49-100 %]) u imatinibu (CcyR 100 %).

Podle Kaplanových-Meierových odhadů byl podíl pacientů s přežitím bez progresse (PFS) po dobu 1 roku 91 % (95 % CI: [85- 97 %]) ve skupině s dasatinibem a 73 % (95 % CI: [54-91 %]) s imatinibem. Podíl pacientů s PFS po dobu 2 let byl 86 % (95 % CI: [78-93 %]) ve skupině s dasatinibem a 65 % (95 % CI: [43-87 %]) s imatinibem.

Léčba selhala u celkem 43 % pacientů v ramenu s dasatinibem a u 82 % pacientů v ramenu s imatinibem. Selhání léčby bylo definováno jako progresse onemocnění nebo převedení na druhou léčbu (nedostatečná odpověď, nesnášenlivost hodnoceného léčivého přípravku atd.).

Míra MMR (definované jako poměr hladiny transkriptů BCR-ABL/kontroly $\leq 0,1$ % pomocí metody RQ-PCR ve vzorcích periferní krve) byla před převedením 29 % pro dasatinib a 12 % pro imatinib.

Klinické hodnocení č. 2

Otevřené, jednoramenné, multicentrické klinické hodnocení bylo provedeno u pacientů rezistentních k imatinibu nebo jeho nesnášenlivostí (tj. u pacientů, u nichž v průběhu léčby imatinibem došlo k významné toxicitě, která zabránila další léčbě).

Celkem 387 pacientům byl podáván dasatinib v dávce 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně (288 rezistentních pacientů a 99 pacientů s nesnášenlivostí). Medián doby od diagnózy do zahájení léčby byl 61 měsíců. Většina pacientů (53 %) užívala předchozí léčbu imatinibem déle než 3 roky. Většina rezistentních pacientů (72 %) užívala imatinib v dávce > 600 mg. Kromě léčby imatinibem obdrželo 35 % pacientů předchozí chemoterapii cytostatiky, 65 % předchozí léčbu interferonem a 10 % předchozí transplantaci kmenových buněk. U 38 % pacientů byly na počátku klinického hodnocení zjištěny výchozí mutace, o nichž je známo, že jsou spojeny s rezistencí na imatinib. Medián doby léčby dasatinibem byl 24 měsíce, přičemž 51 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců. Výsledky týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11. MCyR bylo dosaženo u 55 % pacientů rezistentních k imatinibu a u 82 % pacientů s nesnášenlivostí imatinibu. V průběhu minimálně 24měsíčního následného sledování došlo pouze u 21 z 240 pacientů, u nichž bylo dosaženo MCyR, k progresi onemocnění a mediánu trvání MCyR nebylo dosaženo.

Na základě Kaplanových-Meierových odhadů bylo u 95 % pacientů (95 % CI: [92-98 %]) dosaženo MCyR trvajících 1 rok a u 88 % pacientů (95 % CI: [83-93 %]) MCyR trvajících 2 roky. Podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo CCyR trvajících 1 rok, byl 97 % (95 % CI: [94-99 %]), a CCyR trvajících 2 roky bylo dosaženo u 90 % pacientů (95 % CI: [86-95 %]). U 42 % pacientů rezistentních na imatinib bez předchozí MCyR na imatinib (n = 188) bylo MCyR dosaženo s dasatinibem.

U 38 % pacientů zařazených do tohoto klinického hodnocení se zjistilo 45 různých mutací BCR-ABL. CHR nebo MCyR bylo dosaženo u pacientů, kteří měli různé druhy mutací BCR-ABL spojených s rezistencí na imatinib s výjimkou T315I. Míry MCyR ve 2. roce byly podobné nezávisle na jakékoli mutaci BCR-ABL (63 %), P-loop mutaci (61 %) nebo žádné mutaci (62 %) na počátku klinického hodnocení.

Mezi pacienty rezistentními na imatinib byla odhadovaná míra PFS 88 % (95 % CI: [84-92 %]) v 1. roce a 75 % (95 % CI: [69-81 %]) ve 2. roce. Mezi pacienty, kteří netolerovali imatinib, byla odhadovaná míra PFS 98 % (95 % CI: [95-100 %]) v 1. roce a 94 % (95 % CI: [88-99 %]) ve 2. roce.

Míra MMR ve 24. měsíci byla 45 % (35 % u pacientů rezistentních na imatinib a 74 % u pacientů, kteří imatinib netolerovali).

Akcelerovaná fáze CML

U pacientů netolerujících imatinib nebo k imatinibu rezistentních bylo provedeno otevřené, jednoramenné, multicentrické klinické hodnocení. Celkem 174 pacientům byl podáván dasatinib v dávce 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně (161 pacientů rezistentních k imatinibu a 13 pacientů, kteří imatinib netolerovali). Medián doby od diagnózy do zahájení léčby byl 82 měsíců. Medián trvání léčby dasatinibem byl 14 měsíců, přičemž 31 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců. Míra MMR (hodnocená u 41 pacientů s CCyR) ve 24. měsíci byla 46 %. Další výsledky týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11.

Myeloidní blastická fáze CML

U pacientů netolerujících imatinib nebo k imatinibu rezistentních bylo provedeno otevřené, jednoramenné, multicentrické klinické hodnocení. Celkem 109 pacientům byl podáván dasatinib v dávce 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně (99 pacientů rezistentních k imatinibu a 10 pacientů, kteří imatinib netolerovali). Medián doby od diagnózy do zahájení léčby byl 48 měsíců. Medián trvání léčby dasatinibem byl 3,5 měsíce, přičemž 12 % pacientů je doposud léčeno

po dobu > 24 měsíců. Míra MMR (hodnoceno u 19 pacientů s CCyR) ve 24. měsíci byla 68 %. Další výsledky týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11.

Lymfoidní blastická fáze CML a Ph+ ALL

U pacientů s lymfoidní blastickou fází CML nebo Ph+ ALL netolerujících imatinib nebo k imatinibu rezistentních bylo provedeno otevřené, jednoramenné, multicentrické klinické hodnocení. Celkem 48 pacientům v lymfoidní blastické fázi CML byl podáván dasatinib v dávce 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně (42 pacientů rezistentních k imatinibu a 6 pacientů, kteří imatinib netolerovali). Medián doby od diagnózy do zahájení léčby byl 28 měsíců. Medián trvání léčby dasatinibem byl 3 měsíce, přičemž 2 % pacientů jsou doposud léčena po dobu > 24 měsíců. Míra MMR (všech 22 léčených pacientů s CCyR) ve 24. měsíci byla 50 %. Kromě toho bylo léčeno 46 pacientů s Ph+ ALL dasatinibem v dávce 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně (44 pacientů rezistentních k imatinibu a 2 pacienti, kteří imatinib netolerovali). Medián od doby diagnózy do zahájení léčby byl 18 měsíců. Medián trvání léčby dasatinibem byl 3 měsíce, přičemž 7 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců. Míra MMR (všech 25 léčených pacientů s CCyR) ve 24. měsíci byla 52 %. Další výsledky týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11. Je třeba zmínit, že bylo rychle dosaženo velké hematologické odpovědi (MaHR) (většinou do 35 dnů od podání první dávky dasatinibu u pacientů v lymfoidní blastické fázi CML a do 55 dnů u pacientů s Ph+ ALL).

Tabulka 11: Účinnost v jednoramenných klinických hodnoceních fáze 2 s dasatinibem^a

	Chronická (n = 387)	Akcelerovaná (n = 174)^a	Myeloidní blastická (n = 109)^a	Lymfoidní blastická (n = 48)^a	Ph+ ALL (n = 46)
Hematologická odpověď^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)
Trvání MaHR (%; Kaplanovy-Meierovy 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 odpověď^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)
Přežití (%; Kaplan-Meierovy odhady)					
Bez progresu 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)
Celkem					
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 této tabulce pocházejí z klinických hodnocení, která jako zahajovací použila dávku 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně. Viz bod 4.2 doporučená zahajovací dávka.

^a Tučně jsou uvedeny výsledky primárních cílových parametrů.

^b Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi potvrzeny po 4 týdnech, MaHR = CHR + žádný průkaz leukemie (*no evidence of leukaemia*, NEL).

CHR (chronická CML): Leukocyty \leq ULN institucionální, trombocyty $< 450\ 000/\text{mm}^3$, žádné blasty ani promyelocyty v periferní krvi, $< 5\ %$ myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, $< 20\ %$ bazofilů v periferní krvi a žádné extramedulární postižení.

CHR (pokročilá CML/Ph+ ALL): Leukocyty \leq ULN institucionální, ANC $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, trombocyty $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, žádné blasty ani promyelocyty v periferní krvi, $\leq 5\ %$ blastů v kostní dřeni, $\leq 5\ %$ myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, $< 20\ %$ bazofilů v periferní krvi a žádné extramedulární postižení.

NEL: stejná kritéria jako u CHR, ale ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ a $< 1\,000/\text{mm}^3$ a/nebo trombocyty $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ a $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.

^c Kritéria cytogenetické odpovědi: kompletní (0% Ph+ metafázi) nebo částečná (> 0–35 %). MCyR (0-35 %) zahrnuje jak kompletní, tak i částečnou odpověď.

n/a: neuplatňuje se; CI: interval spolehlivosti; ULN: horní hranice normálních hodnot.

Výsledek léčby u pacientů s transplantací kostní dřeně po léčbě dasatinibem nebyl plně vyhodnocen.

Klinická hodnocení fáze 3 u pacientů s CML v chronické, akcelerované nebo myeloidní blastické fázi a pacientů s Ph+ ALL, kteří byli rezistentní k imatinibu nebo jej netolerovali

Byla provedena 2 randomizovaná, otevřená klinická hodnocení s dasatinibem pro zhodnocení účinnosti dasatinibu podávaného jednou denně v porovnání s dasatinibem podávaným dvakrát denně. Výsledky uvedené níže vycházejí z minimálně 2letého a 7letého následného sledování od zahájení léčby dasatinibem.

Klinické hodnocení č. 1

V klinickém hodnocení CML-CP byla primárním cílovým parametrem MCyR u pacientů rezistentních na imatinib. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byla MCyR podle celkové denní dávky u pacientů rezistentních na imatinib. Další sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu trvání MCyR, PFS a OS. Celkem 670 pacientů, z nichž 497 bylo rezistentních na imatinib, bylo randomizováno k užívání dasatinibu v dávce 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně, 140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně, 50 mg (odpovídá 40 mg přípravku Daruph) dvakrát denně nebo 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně. Medián doby trvání léčby pro všechny dosud léčené pacienty s minimálně 5letým následným sledováním (n = 205) byl 59 měsíců (rozmezí hodnot 28-66 měsíců). Medián doby trvání léčby všech pacientů v době 7letého následného sledování byl 29,8 měsíců (rozmezí hodnot < 1-92,9 měsíců).

Účinnosti bylo dosaženo v rámci všech skupin léčených dasatinibem v režimu jednou denně, což demonstruje porovnatelnou účinnost (noninferioritu) s režimem dvakrát denně v rámci primárního cílového parametru účinnosti (rozdíl v MCyR 1,9 %; 95% CI [-6,8-10,6 %]), nicméně léčebný režim 100 mg jednou denně prokázal lepší bezpečnost a snášenlivost. Výsledky týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce 12 a 13.

Tabulka 12: Účinnost dasatinibu v klinickém hodnocení fáze 3 s optimalizací dávkování: CML-CP rezistentní k imatinibu nebo s nesnášenlivostí imatinibu (2leté výsledky)^a

Všichni pacienti	n = 167
Pacienti rezistentní k imatinibu	n = 124
Míra hematologické odpovědi^b (%) (95% CI)	
CHR	92 % (86-95)
Cytogenetická odpověď^c (%) (95% CI)	
MCyR	
Všichni pacienti	63 % (56-71)
Pacienti rezistentní k imatinibu	59 % (50-68)
CCyR	
Všichni pacienti	50 % (42-58)
Pacienti rezistentní k imatinibu	44 % (35-53)
MMR u pacientů, kteří dosáhli CCyR^d (%) (95% CI)	
Všichni pacienti	69 % (58-79)
Pacienti rezistentní k imatinibu	72 % (58-83)

^a Výsledky hlášené při doporučené zahajovací dávce 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně.

- ^b Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po 4 týdnech): CHR (chronická CML): leukocyty \leq ULN institucionální, trombocyty $< 450\ 000/\text{mm}^3$, žádné blasty ani promyelocyty v periferní krvi, $< 5\%$ myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, $< 20\%$ bazofilů v periferní krvi, žádné extramedulární postižení.
- ^c Kritéria cytogenetické odpovědi: kompletní (0 % Ph+ metafází) nebo částečná ($> 0-35\%$). MCyR (0-35 %) zahrnuje jak kompletní, tak i částečnou odpověď.
- ^d Kritéria MMR: Definovaná jako hladina transkriptů BCR-ABL/kontrol $\leq 0,1\%$ pomocí RQ-PCR ve vzorcích periferní krve.

Tabulka 13: Dlouhodobá účinnost dasatinibu v klinickém hodnocení fáze 3 s dasatinibem: pacienti s CML-CP rezistentní k imatinibu a netolerující imatinib^a

	Minimální doba následného sledování			
	1 rok	2 roky	5 let	7 let
MMR				
Všichni pacienti	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pacienti rezistentní k imatinibu	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pacienti netolerující imatinib	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
PFS^b				
Všichni pacienti	90 % (86-95)	80 % (73-87)	51 % (41-60)	42 % (33-51)
Pacienti rezistentní k imatinibu	88 % (82-94)	77 % (68-85)	49 % (39-59)	39 % (29-49)
Pacienti netolerující imatinib	97 % (92-100)	87 % (76-99)	56% (37-76)	51% (32-67)
OS				
Všichni pacienti	96 % (93-99)	91% (86-96)	78 % (72-85)	65 % (56-72)
Pacienti rezistentní k imatinibu	94 % (90-98)	89 % (84-95)	77 % (69-85)	63 % (53-71)
Pacienti netolerující imatinib	100 % (100-100)	95 % (88-100)	82 % (70-94)	70 % (52-82)

^a Výsledky zaznamenané při doporučené zahajovací dávce 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně.

^b Progrese byla definována jako zvýšení počtu leukocytů, ztráta CHR nebo MCyR, $\geq 30\%$ zvýšení v Ph+ metafázích, potvrzené AP/BP onemocnění nebo úmrtí. PFS bylo analyzováno v ITT populaci a pacienti byli sledováni do příhod včetně následné léčby.

n/a: neuplatňuje se.

Podle Kaplanových-Meierových odhadů byl podíl pacientů léčených přípravkem dasatinib 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně, u nichž byla MCyR udržena 18 měsíců, 93 % (95% CI: [88-98 %]).

Účinnost byla také hodnocena u pacientů, kteří imatinib netolerovali. V této populaci pacientů, kteří užívali 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně, bylo dosaženo MCyR u 77 % pacientů a CCyR u 67 % pacientů.

Klinické hodnocení č. 2

V klinickém hodnocení pokročilé fáze CML a Ph+ ALL byla primárním cílovým parametrem MaHR. Celkem bylo 611 pacientů randomizováno k užívání dasatinibu buď v dávce 140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně, nebo 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) dvakrát denně. Medián doby trvání léčby byl přibližně 6 měsíců (rozmezí hodnot 0,03-31 měsíců).

Při dávkování jednou denně byla v rámci primárního cílového parametru prokázána srovnatelná účinnost (noninferiorita) s režimem dávkování dvakrát denně (rozdíl v MaHR 0,8 %; 95% CI [-7,1-8,7 %]); s režimem 140 mg jednou denně však byla spojena lepší bezpečnost a snášenlivost. Míry odpovědi jsou uvedeny v tabulce 14.

Tabulka 14: Účinnost dasatinibu v klinickém hodnocení fáze 3 s optimalizací dávky: pokročilá fáze CML a Ph+ ALL (2leté výsledky)^a

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

^a Výsledky hlášené při doporučené úvodní dávce 140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně (viz bod 4.2).

^b Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po 4 týdnech): (MaHR) = CHR + NEL.
 CHR: leukocyty \leq ULN institucionální, ANC \geq 1 000/mm³, trombocyty \geq 100 000/mm³, žádné blasty ani promyelocyty v periferní krvi, \leq 5 % blastů v kostní dřeni, $<$ 5 % myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, $<$ 20 % bazofilů v periferní krvi a žádné extramedulární postižení.
 NEL: stejná kritéria jako u CHR, ale ANC \geq 500/mm³ a $<$ 1 000/mm³ a/nebo trombocyty \geq 20 000/mm³ a \leq 100 000/mm³.

^c MCyR zahrnuje jak kompletní (0% Ph+ metafáze), tak částečnou ($>$ 0-35 %) odpověď.

CI: interval spolehlivosti; ULN: horní hranice normálního hodnot.

U pacientů v akcelerované fázi CML léčených dávkou 140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně nebylo dosaženo mediánu trvání MaHR a mediánu OS, ale medián PFS byl 25 měsíců.

U pacientů v myeloidní blastické fázi CML léčených dávkou 140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně byl medián trvání MaHR 8 měsíců, medián PFS byl 4 měsíce a medián OS byl 8 měsíců. U pacientů v lymfoidní blastické fázi CML léčených dávkou 140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně byl medián trvání MaHR 5 měsíců, medián PFS byl 5 měsíců a medián OS byl 11 měsíců.

U pacientů s Ph+ ALL léčených dávkou 140 mg (odpovídá 111 mg přípravku Daruph) jednou denně byl medián trvání MaHR 5 měsíců, medián PFS byl 4 měsíce a medián OS byl 7 měsíců.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti s CML

Ze 130 pacientů s CML-CP léčených ve 2 pediatrických klinických hodnoceních (v otevřeném, nerandomizovaném, dávku zjišťujícím klinickém hodnocení fáze 1 a v otevřeném, nerandomizovaném klinickém hodnocení fáze 2) byla u 84 pacientů (výhradně z hodnocení fáze 2) nově diagnostikovaná CML-CP a 46 pacientů (17 z hodnocení fáze 1 a 29 z hodnocení fáze 2) bylo rezistentních k předchozí léčbě imatinibem nebo ji netolerovalo. Z těchto 130 pediatrických pacientů s CML-CP jich bylo 97 léčeno tabletami dasatinibu v dávce 60 mg/m² (odpovídá 47 mg/m² přípravku Daruph) jednou denně (maximální dávka 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) jednou denně u pacientů s velkou plochou povrchu těla). Pacienti byli léčeni až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Hlavními cílovými parametry účinnosti byly: CCyR, MCyR a MMR. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15: Účinnost dasatinibu u pediatrických pacientů s CML-CP: kumulativní odpověď v průběhu období minimálního následného sledování

	3 měsíce	6 měsíců	12 měsíců	24 měsíců
CCyR (95% CI)				
Nově diagnostikováno (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)
Předchozí 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)				
Nově diagnostikováno (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)
Předchozí 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)				
Nově diagnostikováno (n = 51) ^a	7,8 % (2,2-18,9)	31,4 % (19,1-45,9)	56,9 % (42,2-70,7)	74,5 % (60,4-85,7)
Předchozí imatinib (n = 46) ^b	15,2 % (6,3-28,9)	26,1 % (14,3-41,1)	39,1 % (25,1-54,6)	52,2 % (36,9-67,1)

^a Pacienti z pediatrického klinického hodnocení fáze 2 s nově diagnostikovanou CML-CP, kteří užívali perorální tablety.

^b Pacienti z pediatrických klinických hodnocení fáze 1 a fáze 2 rezistentní k imatinibu nebo imatinib netolerující s CML-CP, kteří užívali perorální tablety.

V pediatrickém klinickém hodnocení fáze 1 po minimálně 7letém následném sledování byl u 17 pacientů s CML-CP rezistentních k imatinibu nebo imatinib netolerující medián PFS 53,6 měsíců a míra OS byla 82,4 %.

V pediatrickém klinickém hodnocení fáze 2 u pacientů, kteří užívali tablety, byla odhadovaná míra 24měsíčního PFS u 51 pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP 94,0 % (82,6-98,0) a u 29 pacientů s CML-CP rezistentních k imatinibu nebo imatinib netolerujících 81,7 % (61,4-92,0). Po 24měsíčním následném sledování bylo OS u nově diagnostikovaných pacientů 100 % a 96,6 % u pacientů rezistentních k imatinibu nebo imatinib netolerujících.

V pediatrickém klinickém hodnocení fáze 2 došlo u 1 nově diagnostikovaného pacienta a u 2 pacientů rezistentních k imatinibu nebo jej netolerujících k progresi do blastické fáze CML. Klinické hodnocení zahrnuje 33 nově diagnostikovaných pediatrických pacientů s CML-CP, kteří užívali dasatinib prášek pro perorální suspenzi v dávce 72 mg/m² (odpovídá 57 mg/m² přípravku Daruph). Tato dávka představuje o 30 % nižší expozici v porovnání s doporučenou dávkou (viz bod 5.2 souhrnu údajů o přípravku pro dasatinib prášek pro perorální suspenzi). U těchto pacientů byla ve 12. měsíci CCyR 87,9 % [95% CI: (71,8-96,6)] a MMR 45,5 % [95% CI: (28,1-63,6)].

U pediatrických pacientů s CML-CP léčených dasatinibem dříve vystavených imatinibu byly na konci léčby zjištěné mutace: T315A, E255K a F317L. Nicméně mutace E255K a F317L byly také zjištěny

před léčbou. U nově diagnostikovaných pacientů s CML-CP nebyly na konci léčby zjištěny žádné mutace.

Pediatričtí pacienti s ALL

Účinnost dasatinibu v kombinaci s chemoterapií byl hodnocena v pivotním klinickém hodnocení u pediatrických pacientů starších 1 roku s nově diagnostikovanou Ph+ ALL.

V tomto multicentrickém klinickém hodnocení fáze 2 s historickou kontrolou byl hodnocen dasatinib přidávaný ke standardní chemoterapii u 106 pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ ALL (104 pacientů mělo potvrzenou Ph+ ALL), kteří užívali dasatinib v denní dávce 60 mg/m² (odpovídá 47 mg/m² přípravku Daruph) v kontinuálním dávkovacím režimu po dobu až 24 měsíců v kombinaci s chemoterapií. Z těchto pacientů jich 82 užívalo výhradně tablety dasatinibu a 24 pacientů minimálně jedenkrát užilo dasatinib prášek pro perorální suspenzi; 8 z nich užívalo výhradně dasatinib prášek pro perorální suspenzi. Základní chemoterapeutický režim byl stejný, jaký byl použit v klinickém hodnocení AIEOP-BFM ALL 2000 (standardní vícesložková chemoterapie). Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo 3leté přežití bez příhody (*event-free survival*, EFS), které bylo 65,5 % (55,5-73,7).

Výskyt nepřítomnosti minimálního reziduálního onemocnění (MRD) stanovený pomocí Ig/TCR přestavby byl 71,7 % do ukončení konsolidační léčby u všech léčených pacientů. Pokud byl tento výskyt založen na 85 pacientech s hodnotitelným stanovením Ig/TCR, činil odhad 89,4 %. Podle hodnocení průtokovou cytometrií byl výskyt nepřítomnosti MRD na konci indukční léčby 66 % a na konci konsolidační léčby 84,0 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika původní formulace dasatinibu byla hodnocena u 229 dospělých zdravých subjektů a u 84 pacientů.

Absorpce

Dasatinib se po perorálním podání pacientům rychle vstřebává a vrcholových koncentrací dosahuje za 0,5-3 hodiny. Celkový průměrný terminální poločas dasatinibu u pacientů je přibližně 5-6 hodin. Po podání jednorázové dávky zdravým subjektům vykazoval přípravek Daruph dávce úměrné zvýšení expozice (AUC) v rozsahu dávky od 16 mg do 111 mg.

Údaje získané od zdravých subjektů po podání jednorázové dávky 111 mg přípravku Daruph 30 minut po jídle s vysokým obsahem tuků ukázaly 11% zvýšení průměrné hodnoty AUC dasatinibu. Pozorovaný vliv jídla nepředstavuje klinicky významné změny expozice. Variabilita expozice přípravku Daruph je vyšší nalačno (CV 38 %) v porovnání se stavy po požití jídla s vysokým obsahem tuků (CV 24 %).

Na základě populační FK analýzy pacientů byla za variabilitu expozice dasatinibu zodpovědná hlavně variabilita biologické dostupnosti v čase (CV 44 %) a v menší míře rovněž individuální variabilita v biologické dostupnosti (CV 30 %) a clearance (CV 32 %). Neočekává se, že by náhodná variabilita expozice v čase ovlivňovala kumulativní expozici a účinnost nebo bezpečnost.

Distribuce

U pacientů má dasatinib velký zdánlivý distribuční objem (2 505 l) s variačním koeficientem (*coefficient of variation*, CV) 93 %, což ukazuje, že tento léčivý přípravek je extenzivně distribuován

do extravaskulárního prostoru. Při klinicky relevantních koncentracích byla vazba dasatinibu na plazmatické bílkoviny podle experimentů *in vitro* přibližně 96 %.

Biotransformace

Dasatinib se u člověka extenzivně metabolizuje mnoha enzymy, jež se účastní produkce metabolitů. U zdravých subjektů, jimž bylo podáno 100 mg (odpovídá 79 mg přípravku Daruph) dasatinibu značeného ^{14}C , představoval nezměněný dasatinib 29 % cirkulující radioaktivity v plazmě. Plazmatická koncentrace a měřená aktivita *in vitro* ukazují, že metabolity dasatinibu zřejmě nehrají významnou roli ve sledované farmakologii přípravku. Hlavním enzymem odpovědným za metabolismus dasatinibu je CYP3A4.

Eliminace

Průměrný terminální eliminační poločas dasatinibu je 3-5 hodin. Průměrná zdánlivá clearance po perorálním podání je 363,8 l/h (CV 81,3 %).

Eliminace probíhá převážně stolicí, většinou ve formě metabolitů. Po jednorázové perorální dávce dasatinibu značeného ^{14}C se přibližně 89 % dávky vyloučilo do 10 dnů, přičemž 4 % radioaktivity se objevila v moči a 85 % radioaktivity se objevilo ve stolici. Nezměněný dasatinib představoval 0,1 % dávky v moči a 19 % dávky ve stolici, přičemž zbytek dávky byl ve formě metabolitů.

Porucha funkce jater a ledvin

Vliv funkce jater na farmakokinetiku jednorázové dávky dasatinibu byl hodnocen u 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, kteří obdrželi dávku 50 mg (odpovídá 40 mg přípravku Daruph), a u 5 pacientů s těžkou poruchou funkce jater, kteří obdrželi dávku 20 mg (odpovídá 16 mg přípravku Daruph). Výsledky byly porovnávány se skupinou zdravých dobrovolníků, kteří obdrželi dávku 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph). Průměrná hodnota C_{\max} dasatinibu korigovaná na dávku 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater snížena o 47 % a hodnota AUC o 8 % oproti subjektům s normální funkcí jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla průměrná hodnota C_{\max} korigovaná na dávku 70 mg (odpovídá 55 mg přípravku Daruph) snížena o 43 % a AUC o 28 % oproti subjektům s normální funkcí jater (viz body 4.2 a 4.4).

Dasatinib a jeho metabolity se vylučují ledvinami pouze minimálně.

Pediatrická populace

Farmakokinetika dasatinibu byla hodnocena u 104 pediatrických pacientů s leukemií nebo solidními nádory (72 pacientů užívalo tablety a 32 pacientů užívalo prášek pro perorální suspenzi).

V pediatrickém klinickém hodnocení farmakokinetiky se expozice dasatinibu normalizovaná na dávku (C_{avg} , C_{min} a C_{max}) jeví podobná u 21 pacientů s CML-CP a 16 pacientů s Ph+ ALL.

Farmakokinetika dasatinibu ve formě tablet byla hodnocena u 72 pediatrických pacientů s relabující nebo refrakterní leukemií nebo solidními nádory při perorálních dávkách v rozmezí hodnot 60-120 mg/m² (odpovídá 47-95 mg/m² přípravku Daruph) jednou denně a 50-110 mg/m² (odpovídá 40-87 mg/m² přípravku Daruph) dvakrát denně. Byly souhrnně hodnoceny údaje ze 2 klinických hodnocení, které ukázaly, že dasatinib se rychle vstřebává. Průměrná hodnota T_{\max} byla pozorována v rozmezí 0,5-6 hodin a průměrný poločas byl v rozmezí 2-5 hodin ve všech hladinách dávek a všech věkových skupinách. Farmakokinetika dasatinibu byla přímo úměrná, expozice u pediatrických pacientů rostla při rostoucí dávce. Mezi dětmi a dospívajícími nebyl žádný významný rozdíl ve farmakokinetice dasatinibu. Geometrické průměry C_{\max} , $AUC_{(0-T)}$ a $AUC_{(INF)}$ normalizované na dávku dasatinibu se zdály být podobné mezi dětmi a dospívajícími v různých hladinách dávky. Simulace založená na modelu populační farmakokinetiky předpověděla, že při doporučeném dávkování

závislém na tělesné hmotnosti popsaném pro tablety v bodu 4.2 se očekává podobná expozice jako u tablety v dávce 60 mg/m² (odpovídá 47 mg/m² přípravku Daruph). Tyto údaje je třeba zvážit, pokud mají pacienti přejít z tablet na prášek pro perorální suspenzi nebo naopak.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinický bezpečnostní profil dasatinibu byl hodnocen v souboru studií *in vitro* a *in vivo* u myší, potkanů, opic a králíků.

Primární toxicita byla zjištěna v gastrointestinálním, hematopoetickém a lymfatickém systému. Gastrointestinální toxicita představovala u potkanů a opic dávku limitující toxicitu, neboť střeva byla konzistentním cílovým orgánem. U potkanů bylo minimální až lehké snížení parametrů erytrocytů doprovázeno změnami v kostní dřeni; podobné změny se s nižší incidencí objevily u opic. Lymfatická toxicita u potkanů spočívala v lymfocytární depleci lymfatických uzlin, sleziny a thymu a ve snížené hmotnosti lymfatických orgánů. Změny v gastrointestinálním, hematopoetickém a lymfatickém systému byly po ukončení léčby reverzibilní.

Renální změny u opic léčených po dobu až 9 měsíců se omezily na zvýšení mineralizace ledvin. Ve studii u opic, jimž byla podána akutní jednorázová perorální dávka, bylo pozorováno krvácení do kůže, ale takovéto krvácení již nebylo pozorováno ve studiích s opakovanými dávkami u opic nebo potkanů. U potkanů dasatinib inhiboval agregaci trombocytů *in vitro* a prodlužoval čas krvácení do kůže *in vivo*, avšak nevyvolával spontánní krvácení.

Aktivita dasatinibu *in vitro* při analýze hERG a Purkyňových vláken naznačuje možnost prodloužení repolarizace srdečních komor (intervalu QT). Ve studii *in vivo* s jednorázovou dávkou na telemetricky měřených opicích při vědomí však nebyly zjištěny žádné změny intervalu QT ani tvaru křivky EKG.

Dasatinib nebyl mutagenní v analýze bakteriálních buněk *in vitro* (Amesův test), ani genotoxický v mikrojaderném testu *in vivo* na potkanech. Dasatinib byl klastogenní *in vitro* v dělicích se buňkách ovarií křečička čínského (CHO).

V konvenční studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů neovlivňoval dasatinib samčí ani samičí fertilitu, ale při dávkách přibližujících se klinickým expozicím u člověka indukoval embryoletalitu. Ve studiích embryofetálního vývoje indukoval dasatinib rovněž embryoletalitu zároveň s menší velikostí vrhu u potkanů, stejně jako se změnami fetálního skeletu u potkanů i králíků. Tyto účinky se vyskytovaly při dávkách, které nevyvolávaly toxicitu u matek, což značí, že dasatinib je látka se selektivní toxicitou na reprodukci od implantace až po dokončení organogeneze.

U myší indukoval dasatinib imunosupresi, která byla závislá na dávce a kterou bylo možné účinně zvládat snížením dávky a/nebo změnami v dávkování. Dasatinib měl fototoxický potenciál v analýze fototoxicity vychytáváním barviva neutrální červení u myších fibroblastů *in vitro*. V testech *in vivo* po jednorázovém perorálním podání samicím myší bez srsti nebyl dasatinib shledán fototoxickým při expozicích až do výše trojnásobku expozice u člověka po podání doporučené terapeutické dávky (na základě AUC).

Ve 2leté studii kancerogenity byly potkanům podávány perorální dávky dasatinibu 0,3 mg/kg/den, 1 mg/kg/den a 3 mg/kg/den (odpovídá 0,24 mg/kg/den; 0,79 mg/kg/den a 2,37 mg/kg/den přípravku Daruph). Po podávání nejvyšší dávky dosáhla plazmatická expozice (AUC) úrovně srovnatelné s expozicí u člověka při doporučeném rozmezí hodnot zahajovacích dávek 100–140 mg (odpovídá 79–111 mg přípravku Daruph) denně. Byl zaznamenán statisticky významný zvýšený výskyt dlaždicobuněčného karcinomu a papilomů v děloze a děložním hrdle samic léčených vysokými

dávkami a adenomu prostaty u samců léčených nízkými dávkami. Význam těchto nálezů ze studie kancerogenity u potkanů pro člověka není známý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Hydroxypropylcelulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza
Propylenglykol
Oxid titaničitý
Žlutý oxid železitý (E 172) (jen přípravek Daruph 55 mg potahované tablety)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistr.

Velikost balení:

Daruph 16 mg, 40 mg, 55 mg potahované tablety: 56 a 60 potahovaných tablet.

Daruph 79 mg potahované tablety: 28 a 30 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Potahované tablety se skládají z jádra tablety obaleného potahem, který má zabránit působení léčivé látky na zdravotnické pracovníky. Pro správnou likvidaci tablet, které jsou neúmyslně rozdrceny nebo

rozbity, se doporučuje použít latexové nebo nitrilové rukavice, aby se minimalizovalo riziko kožní expozice.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Daruph 16 mg: 44/497/23-C

Daruph 40 mg: 44/498/23-C

Daruph 55 mg: 44/499/23-C

Daruph 79 mg: 44/500/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 6. 2024