

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dasatinib Viatris 20 mg potahované tablety

Dasatinib Viatris 50 mg potahované tablety

Dasatinib Viatris 70 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dasatinib Viatris 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg dasatinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 28 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Dasatinib Viatris 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dasatinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 69 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Dasatinib Viatris 70 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 70 mg dasatinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 97 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Dasatinib Viatris 20 mg potahované tablety

Bílá až téměř bílá bikonvexní kulatá potahovaná tableta o průměru přibližně 5,6 mm s „D7SB“ vyraženým na jedné straně a „20“ na druhé straně.

Dasatinib Viatris 50 mg potahované tablety

Bílá až téměř bílá bikonvexní oválná potahovaná tableta o délce přibližně 11,0 mm a šířce přibližně 6,0 mm s „D7SB“ vyraženým na jedné straně a „50“ na druhé straně.

Dasatinib Viatris 70 mg potahované tablety

Bílá až téměř bílá bikonvexní kulatá potahovaná tableta o průměru přibližně 9,1 mm s „D7SB“ vyraženým na jedné straně a „70“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dasatinib Viatris je indikován k léčbě dospělých pacientů s:

- nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní (Ph+) chronickou myelogenní leukemií (CML) v chronické fázi,
- chronickou, akcelerovanou nebo blastickou fází CML s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě včetně imatinibu,
- Philadelphia chromozom pozitivní (Ph+) akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) a s lymfoidní blastickou CML s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě.

Přípravek Dasatinib Viatris je indikován k léčbě pediatrických pacientů s:

- nově diagnostikovanou Ph+ CML v chronické fázi (Ph+ CML-CP) nebo Ph+ CML-CP s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě včetně imatinibu,
- 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 leukemií.

Dávkování

Dospělí pacienti

Doporučená úvodní dávka k léčbě chronické fáze CML je 100 mg dasatinibu jednou denně.

Doporučená úvodní dávka k léčbě akcelerované, myeloidní nebo lymfoidní blastické fáze (pokročilé stadium) CML nebo Ph+ ALL je 140 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 dasatinibu nebo ve formě prášku pro perorální suspenzi. Dávku je třeba přepočítat každé 3 měsíce nebo i častěji, pokud je třeba, podle změn tělesné hmotnosti. Tablety 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 se doporučuje na základě individuální odpovědi pacienta na léčbu a její snášenlivosti. S léčbou přípravkem Dasatinib Viatris u dětí do 1 roku věku nejsou zkušenosti.

Dasatinib ve formě potahovaných tablet a dasatinib ve formě prášku pro perorální suspenzi nejsou bioekvivalentní. Pacienti, kteří jsou schopni polykat tablety a kteří chtějí přejít z lékové formy prášek pro perorální suspenzi na tablety, nebo pacienti, kteří nejsou schopni polykat tablety a kteří chtějí přejít z tablet na perorální suspenzi, tak mohou učinit za předpokladu, že budou dodržena doporučení pro správné dávkování příslušné lékové formy.

Doporučená úvodní denní dávka přípravku Dasatinib Viatris ve formě tablet u pediatrických pacientů je uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Dávkování přípravku Dasatinib Viatris ve formě tablet u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP nebo Ph+ ALL

Tělesná hmotnost (kg) ^a	Denní dávka (mg)
10 až méně než 20 kg	40 mg
20 až méně než 30 kg	60 mg
30 až méně než 45 kg	70 mg
alespoň 45 kg	100 mg

^a Tablety se nedoporučují pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 10 kg; těmto pacientům se má podávat prášek pro perorální suspenzi.

Délka léčby

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

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

Aby se dosáhlo doporučené dávky, je přípravek Dasatinib Viatris dostupný jako potahované tablety o síle 20 mg, 50 mg a 70 mg. Zvýšení či snížení dávky se doporučuje na základě odpovědi pacienta na léčbu a její snášenlivosti.

Zvyšování dávky

V klinických studiích u dospělých pacientů s CML a Ph+ ALL bylo umožněno zvýšení dávky na 140 mg jednou denně (v případě chronické fáze CML) nebo 180 mg jednou denně (v případě pokročilé fáze CML nebo Ph+ ALL) u těch pacientů, u nichž nebyla dosažena hematologická nebo cytogenetická odpověď při podávání doporučené úvodní dávky.

Následující zvyšování dávek uvedené v tabulce 2 se doporučuje u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP, kteří podle současných pokynů pro léčbu nedosahují hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi v doporučených časových intervalech, a kteří tolerují léčbu.

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

	Dávka (maximální denní dávka)	
	Úvodní dávka	Zvyšování
Tablety	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Zvyšování 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 studiích byla myelosuprese léčena přerušáním medikace, snížením dávky nebo vysazením zkoušené léčby. Podle potřeby byla použita transfuze trombocytů a erytrocytů. U pacientů s rezistentní myelosupresí byl použit hematopoetický růstový faktor.

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

Tabulka 3: Úprava dávkování při neutropenii a trombocytopenii u dospělých

Dospělí s chronickou fází CML (úvodní dávka 100 mg jednou denně)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů < $50 \times 10^9/l$	• Přerušete léčbu, dokud nebude ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$. • Opětovně zahajte léčbu původní úvodní dávkou. • 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, opakujte krok 1 a opětovně zahajte léčbu sníženou dávkou 80 mg jednou denně (druhá příhoda). V případě třetí příhody dále snižte dávku na 50 mg jednou denně (u nově diagnostikovaných pacientů) nebo léčbu přerušete (u pacientů s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě včetně imatinibu).
Dospělí s akcelerovanou a blastickou fází CML a Ph+ ALL (úvodní dávka 140 mg jednou denně)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů < $10 \times 10^9/l$	• Zkontrolujte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirace či biopsie kostní dřeně). • Jestliže cytopenie nesouvisí s leukemií, přerušete léčbu, dokud nebude ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 20 \times 10^9/l$, a poté opět zahajte léčbu původní úvodní dávkou. • Jestliže se opět objeví cytopenie, opakujte krok 1 a opětovně zahajte léčbu sníženou dávkou 100 mg jednou denně (druhá příhoda) nebo 80 mg jednou denně (třetí příhoda). • Pokud cytopenie souvisí s leukemií, zvažte zvýšení dávky na 180 mg jednou denně.

ANC: absolutní počet neutrofilů

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

	Dávka (maximální denní dávka)			
		Původní úvodní dávka	Snížení dávky o jednu úroveň	Snížení dávky o dvě úrovně
1. Jestliže cytopenie přetrvává déle než 3 týdny, zkontrolujte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirace či biopsie kostní dřeně).	Tablety	40 mg	20 mg	*
2. Jestliže cytopenie nesouvisí s leukemií, přerušete léčbu, dokud nebude ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 75 \times 10^9/l$ a poté opětovně zahajte léčbu původní úvodní dávkou.		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
3. Jestliže se opět objeví cytopenie, znovu proveďte aspiraci/biopsii kostní dřeně a opětovně zahajte léčbu sníženou dávkou.				

ANC: absolutní počet neutrofilů
* nižší dávka tablet není dostupná

Pokud se u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP během kompletní hematologické odpovědi (CHR) znovu objeví neutropenie nebo trombocytopenie stupně ≥ 3 , léčba přípravkem Dasatinib Viatris se má přerušit a poté může být opětovně zahájena ve snížené dávce. Dočasné snížení dávky z důvodu cytopenie středního stupně závažnosti a odpovědi na léčbu se má provést podle potřeby.

U pediatrických pacientů s Ph+ ALL se v případě výskytu hematologických toxicit stupně 1 až 4 nedoporučuje úprava dávkování. Pokud by neutropenie a/nebo trombocytopenie vedly ke zpoždění následujícího cyklu léčby o více než 14 dnů, má se léčba přípravkem Dasatinib Viatris přerušit, a jakmile začíná další léčebný cyklus, pokračuje se ve stejném dávkování. Pokud neutropenie a/nebo trombocytopenie přetrvávají a následující léčebný cyklus je opožděn o dalších 7 dnů, má se provést vyšetření kostní dřeně, aby se vyhodnotila celularita a procento blastů. Pokud je celularita kostní dřeně $< 10 \%$, léčba přípravkem Dasatinib Viatris se má přerušit, dokud nebude ANC $> 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$), kdy může být léčba opětovně zahájena v plné dávce. Pokud je celularita kostní dřeně $> 10 \%$, lze zvážit pokračování v léčbě přípravkem Dasatinib Viatris.

Nehematologické nežádoucí účinky

Jestliže se při podávání dasatinibu vyvinou středně těžké nehematologické nežádoucí účinky stupně 2, má se do jejich zvládnutí či návratu do výchozího stavu léčba přerušit. Pokud se jedná o první výskyt, má se pokračovat ve stejné dávce. Pokud se jedná o recidivující nežádoucí účinek, má se dávka snížit. Jestliže se při podávání dasatinibu vyvinou závažné nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4, musí být do jejich zvládnutí léčba přerušena. Poté může být léčba podle potřeby opětovně zahájena sníženou dávkou v závislosti na původní závažnosti nežádoucího účinku. U pacientů s chronickou fází CML, kteří užívali dávku 100 mg jednou denně, se doporučuje snížení dávky na 80 mg jednou denně, a to s dalším snížením dávky, je-li to potřeba, z 80 mg na 50 mg jednou denně. U pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL, kteří užívali dávku 140 mg jednou denně, se doporučuje snížení dávky na 100 mg jednou denně, a to s dalším snížením dávky, je-li to potřeba, ze 100 mg na 50 mg jednou denně. U pediatrických pacientů s CML-CP s nehematologickými nežádoucími účinky je třeba následovat doporučení pro snížení dávky pro výše popsané hematologické nežádoucí účinky. U pediatrických pacientů s Ph+ ALL s nehematologickými nežádoucími účinky má být, je-li to potřeba, následováno snížení dávky o jednu úroveň, a to v souladu s doporučením pro snížení dávky pro výše popsané hematologické nežádoucí účinky.

Pleurální výpotek

Jestliže je diagnostikován pleurální výpotek, má se léčba dasatinibem přerušit, dokud není pacient vyšetřen, nedojde k vymizení příznaků nebo se stav pacienta nevrátí do výchozího stavu. Jestliže se příhoda nezlepší přibližně do jednoho týdne, má se zvážit nasazení diuretik, kortikosteroidů nebo léčiv z obou těchto skupin současně (viz body 4.4 a 4.8). Po zvládnutí první příhody se má zvážit pokračování v podávání stejné dávky dasatinibu. Po zvládnutí následné opakované příhody se má pokračovat v podávání dávky snížené o jeden stupeň. Po zvládnutí závažné příhody (stupně 3 nebo 4) může být léčba opětovně zahájena příslušnou sníženou dávkou v závislosti na původní závažnosti nežádoucího účinku.

Snížení dávky při souběžném užívání silných inhibitorů CYP3A4

Je třeba se vyvarovat souběžného užívání silného inhibitoru CYP3A4 a grapefruitového džusu s přípravkem Dasatinib Viatris (viz bod 4.5). Pokud je to možné, má se zvolit alternativní souběžná medikace bez inhibičního potenciálu enzymu nebo s minimálním inhibičním potenciálem enzymu. Pokud se přípravek Dasatinib Viatris musí podávat se silným inhibitorem CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávky na:

- 40 mg denně u pacientů, kteří užívají tablety přípravku Dasatinib Viatris v dávce 140 mg denně,
- 20 mg denně u pacientů, kteří užívají tablety přípravku Dasatinib Viatris v dávce 100 mg denně,
- 20 mg denně u pacientů, kteří užívají tablety přípravku Dasatinib Viatris v dávce 70 mg denně.

U pacientů, kteří užívají přípravek Dasatinib Viatris v dávce 60 mg nebo 40 mg denně, je třeba zvážit přerušení medikace přípravkem Dasatinib Viatris, dokud není inhibitor CYP3A4 vysazen, nebo

převedení pacienta na nižší dávku a lékovou formu prášku pro perorální suspenzi. Před opětovným zahájením léčby přípravkem Dasatinib Viatriis je nutná tzv. washout perioda (období bez léčby) v délce přibližně 1 týdne od doby, kdy bylo podávání inhibitoru ukončeno.

U těchto snížených dávek dasatinibu se předpokládá, že plocha pod křivkou (AUC) se upraví na rozmezí pozorované bez inhibitorů CYP3A4. Klinické údaje pro tyto úpravy dávkování u pacientů, kteří dostávali silné inhibitory CYP3A4, však nejsou k dispozici. Není-li dasatinib po snížení dávky snášen, je třeba ukončit podávání silného inhibitoru CYP3A4, nebo přerušit podávání dasatinibu, dokud není inhibitor vysazen. Před zvýšením dávky dasatinibu je nutná tzv. washout perioda (období bez léčby) v délce přibližně 1 týdne od doby, kdy bylo podávání inhibitoru ukončeno.

Zvláštní populace

Starší osoby

U těchto pacientů nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní farmakokinetické rozdíly v závislosti na věku. U starších osob nejsou žádná zvláštní doporučení pro úpravu dávky nutná.

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou jater mohou dostávat doporučenou úvodní dávku. U pacientů s poruchou jater je však třeba přípravek Dasatinib Viatriis používat s opatrností (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nebyly prováděny žádné klinické studie s dasatinibem u pacientů se sníženou funkcí ledvin (ze studie u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML byli vyloučeni pacienti se sérovou koncentrací kreatininu > 3krát vyšší, než je horní hranice normy, a ze studií u pacientů s chronickou fází CML s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě imatinibem byli vyloučeni pacienti se sérovou koncentrací kreatininu > 1,5krát vyšší, než je horní hranice normy). Jelikož renální clearance dasatinibu a jeho metabolitů je < 4 %, neočekává se u pacientů s renální insuficiencí pokles celkové clearance.

Způsob podání

Přípravek Dasatinib Viatriis se musí podávat perorálně.

Potahované tablety se nesmí drtit, lámat ani žvýkat, aby se zachovala konzistence dávkování a minimalizovalo se riziko dermální expozice. Tablety se musí polykat celé. Potahované tablety se nemají dispergovat, protože expozice u pacientů užívajících dispergované tablety 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 nejsou schopni polykat tablety, je také k dispozici dasatinib ve formě prášku pro perorální suspenzi.

Přípravek Dasatinib Viatriis se může užívat s jídlem nebo bez jídla a má se užívat pravidelně buď ráno, nebo večer (viz bod 5.2). Přípravek Dasatinib Viatriis se nemá užívat s grapefruitem nebo grapefruitovým džusem (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

Klinicky významné interakce

Dasatinib je substrát a inhibitor cytochromu P450 (CYP) 3A4. Proto existuje potenciál pro interakci s jinými současně 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 enzym CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefruitový džus), může zvýšit expozici dasatinibu. Proto se u pacientů léčených dasatinibem nedoporučuje souběžné podávání silného inhibitoru 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 zvolit při současném podávání alternativní léčivé přípravky s nižším potenciálem indukce enzymu CYP3A4 (viz bod 4.5).

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

Souběžné užívání dasatinibu a antagonisty histaminu-2 (H_2) (např. famotidin), inhibitoru protonové pumpy (např. omeprazol) nebo hydroxidu hlinitého / hydroxidu hořečnatého může snížit expozici dasatinibu. Proto se nedoporučuje podávat antagonisty H_2 a inhibitory protonové pumpy a přípravky obsahující hydroxid hlinitý / hydroxid hořečnatý se musí podat do 2 hodin před podáním dasatinibu nebo 2 hodiny po podání dasatinibu (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Na základě zjištění z farmakokinetické studie jednorázového podávání mohou pacienti s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater dostávat doporučenou úvodní dávku (viz bod 5.2). Kvůli omezením této klinické studie se při podávání dasatinibu pacientům s poruchou jater doporučuje opatrnost.

Důležité nežádoucí účinky

Myelosuprese

Léčba dasatinibem je spojena s anémií, neutropenií a trombocytopenií. Jejich výskyt nastává dříve a je častější u pacientů v pokročilé fázi CML nebo pacientů s Ph+ ALL než u pacientů v chronické fázi CML. U dospělých pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL léčených dasatinibem v monoterapii je třeba provádět kompletní krevní obraz (KO) každý týden po dobu prvních 2 měsíců a poté jednou měsíčně, nebo dle toho, jak je klinicky indikováno. U dospělých a pediatrických pacientů s chronickou fází CML je třeba provádět kompletní krevní obraz každé 2 týdny po dobu 12 týdnů a poté každé 3 měsíce, nebo dle toho, jak je klinicky indikováno. Myelosuprese je v zásadě reverzibilní a obvykle odezní po dočasném vysazení dasatinibu nebo po snížení dávky. U pediatrických pacientů s Ph+ ALL léčených dasatinibem v kombinaci s chemoterapií se má KO provést před zahájením každého cyklu chemoterapie a dle toho, jak je klinicky indikováno. Během cyklů konsolidační chemoterapie se má KO provést každé 2 dny až do normalizace stavu (viz body 4.2 a 4.8).

Krvácení

U pacientů s chronickou fází CML ($n = 548$) se vyskytlo krvácení stupně 3 nebo 4 u 5 pacientů (1 %) léčených dasatinibem. V klinických studiích u pacientů s pokročilou fází CML, kteří byli léčeni doporučenou dávkou dasatinibu ($n = 304$), se závažné krvácení do CNS vyskytlo u 1 % pacientů. Jeden případ měl fatální následky a byl dán do souvislosti 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 zpravidla vyžadovalo přerušeni léčby a podání transfuze. Jiné typy krvácení stupně 3 nebo 4 se vyskytly u 2 % pacientů s pokročilou fází CML. Většina nežádoucích účinků spojených s krvácením byla u těchto pacientů typicky dána do souvislosti s trombocytopenií stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.8). Navíc testování trombocytů *in vitro* a *in vivo* naznačují, že léčba dasatinibem reverzibilně ovlivňuje aktivaci trombocytů.

Je nutná opatrnost, pokud pacienti musí užívat léčivé přípravky inhibující funkci trombocytů nebo antikoagulantia.

Retence tekutin

Podávání dasatinibu je spojeno s retencí tekutin. V klinické studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML byla po minimální době 60 měsíců následného sledování

u 13 pacientů (5 %) v léčebné skupině s dasatinibem a u 2 pacientů (1 %) v léčebné skupině s imatinibem zaznamenána retence tekutin stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.8). Ze všech pacientů s chronickou fází CML léčených dasatinibem se závažná retence tekutin vyskytla u 32 pacientů (6 %), kteří byli léčeni dasatinibem v doporučené dávce (n = 548). V klinických studiích 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 plicní edém a plicní hypertenze stupně 3 nebo 4 hlášeny u 1 % pacientů.

Pacientům, u nichž se vyvinou symptomy naznačující možnost pleurálního výpotku, jako je dušnost nebo suchý kašel, je třeba provést rentgen hrudníku. Pleurální výpotek stupně 3 nebo 4 může vyžadovat torakocentézu a kyslíkovou terapii. Nežádoucí účinky retence tekutin byly typicky zvládnuty podpůrnými léčebnými opatřeními, jako je 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 kongestivního srdečního selhání než u mladších pacientů, a proto mají být důkladně sledováni. U pacientů s pleurálním výpotkem byly také hlášeny případy chylotoraxu (viz bod 4.8).

Plicní arteriální hypertenze (PAH)

V souvislosti s léčbou dasatinibem byla hlášena PAH (prekapilární pulmonální arteriální hypertenze potvrzená pravostrannou srdeční katetrizací) (viz bod 4.8). V těchto případech byla PAH hlášena po zahájení léčby dasatinibem, a to včetně případů, kdy se PAH vyskytla po déle než 1 rok trvající léčbě.

Před zahájením léčby dasatinibem mají být pacienti vyšetřeni z hlediska případných známek a příznaků přítomnosti kardiopulmonálního onemocnění. U každého pacienta s přítomnými symptomy onemocnění srdce má být při zahájení léčby provedena echokardiografie. Její provedení má být také zváženo u pacientů s rizikovými faktory pro onemocnění srdce nebo plicní onemocnění. U pacientů, u nichž se po zahájení léčby objeví dyspnoe a únava, se mají vyšetřit časté etiologie zahrnující pleurální výpotek, plicní edém, anémii nebo plicní infiltraci. V souladu s doporučeními pro řešení nehematologických nežádoucích účinků (viz bod 4.2) má být dávka dasatinibu snížena nebo má být léčba v průběhu tohoto vyhodnocování přerušena. Pokud se nedospěje k objasnění, nebo pokud se stav nezlepší po snížení dávky či přerušení léčby, má být zvážena diagnóza PAH. Přístup k diagnóze má být v souladu se standardními doporučenými postupy. Pokud se PAH potvrdí, je třeba léčbu dasatinibem trvale ukončit. Následné sledování má být prováděno v souladu se standardními doporučenými postupy. Po ukončení léčby dasatinibem bylo u pacientů s PAH pozorováno zlepšení hemodynamických a klinických parametrů.

Prodloužení intervalu QT

Údaje *in vitro* naznačují, že dasatinib může prodlužovat srdeční ventrikulární repolarizaci (interval QT) (viz bod 5.3). V klinické studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML měl po minimální době 60 měsíců následného sledování z 258 pacientů léčených dasatinibem a z 258 pacientů léčených imatinibem v každé skupině 1 pacient (< 1 %) prodloužený interval QTc hlášený jako nežádoucí účinek. Ve skupině pacientů léčených dasatinibem byl medián změny intervalu QTcF oproti výchozí hodnotě 3,0 ms ve srovnání se skupinou pacientů léčených imatinibem, ve které byla změna 8,2 ms. V každé skupině měl jeden pacient (< 1 %) hodnotu QTcF > 500 ms. V klinických studiích fáze II u 865 pacientů s leukemií léčených dasatinibem byla průměrná změna intervalu QTc oproti výchozí hodnotě za použití Fridericiovy metody (QTcF) 4–6 ms; horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro všechny průměrné změny oproti výchozí hodnotě byla < 7 ms (viz bod 4.8). Z 2 182 pacientů s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě imatinibem léčených dasatinibem v klinických studiích bylo u 15 pacientů (1 %) hlášeno prodloužení intervalu QTc jako nežádoucí účinek. U 21 z těchto pacientů (1 %) byl zaznamenán interval QTcF > 500 ms.

Pacientům, kteří mají nebo u nich může dojít k prodloužení intervalu QTc, je třeba dasatinib podávat s opatrností. Jedná se zejména o pacienty s hypokalemií nebo hypomagnezemií, pacienty s kongenitálním syndromem dlouhého intervalu QT, pacienty užívající antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, jež vedou k prodloužení intervalu QT, a pacienty s vysokou kumulativní dávkou antracyklinu. Hypokalemií nebo hypomagnezemií je třeba před zahájením podávání dasatinibu upravit.

Kardiální nežádoucí účinky

Dasatinib byl hodnocen v randomizované studii zahrnující 519 pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi, která zahrnovala pacienty s předchozím onemocněním srdce. U pacientů užívajících dasatinib byly hlášeny nežádoucí účinky související se srdcem jako kongestivní srdeční selhání / kardiální dysfunkce, perikardiální výpotek, arytmie, palpitace, prodloužení intervalu QT a infarkt myokardu (včetně fatálních případů). Nežádoucí účinky související se srdcem byly častěji hlášeny u pacientů s rizikovými faktory nebo s onemocněním srdce v anamnéze. Pacienti s rizikovými faktory (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes) nebo s onemocněním srdce v anamnéze (např. dřívější perkutánní koronární intervence, prokázaná koronární arteriální choroba) mají být důkladně sledováni kvůli klinickým známkám či příznakům souvisejícím s kardiální dysfunkcí, jako je bolest na hrudi, dechová nedostatečnost a diaforéza.

Při výskytu těchto klinických známek či příznaků se lékařům doporučuje přerušit podávání dasatinibu a zvážit nutnost alternativní léčby specifické pro CML. Po zvládnutí těchto potíží by mělo před opětovným zahájením léčby dasatinibem následovat funkční zhodnocení. Dasatinib lze při lehkých/středně těžkých nežádoucích účincích ($\leq$ stupně 2) podávat v původní dávce a při těžkých nežádoucích účincích ($\geq$ stupně 3) ve snížené dávce (viz bod 4.2). Pacienti, kteří pokračují v léčbě, mají být pravidelně sledováni.

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

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

Inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL byly dány do souvislosti s výskytem trombotické mikroangiopatie (TMA), včetně hlášených případů souvisejících s užíváním dasatinibu (viz bod 4.8). Pokud se u pacienta, který užívá dasatinib, vyskytnou laboratorní nebo klinické nálezy související s TMA, má se léčba dasatinibem přerušit a příznaky TMA mají být důkladně vyhodnoceny, včetně aktivity ADAMTS13 a stanovení protilátek proti ADAMTS13. Pokud jsou protilátky proti ADAMTS13 zvýšené ve spojení s nízkou aktivitou ADAMTS13, léčba dasatinibem nemá být opětovně zahájena.

Reaktivace hepatitidy B

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

Před zahájením léčby přípravkem Dasatinib Viatrix mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost infekce HBV. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií hepatitidy B (včetně těch s aktivním onemocněním) a u pacientů, u kterých je v průběhu léčby zaznamenán pozitivní test na přítomnost infekce HBV, je třeba se obrátit na odborníky na onemocnění jater a léčbu hepatitidy B. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Dasatinib Viatrix, mají být po celou dobu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení důkladně sledováni z hlediska možného výskytu známek či příznaků aktivní infekce HBV (viz bod 4.8).

Účinky na růst a vývoj u pediatrických pacientů

V pediatrických studiích s dasatinibem byly u pediatrických pacientů s Ph+ CML v chronické fázi (Ph+ CML-CP) rezistentních/intolerantních na imatinib a u dosud neléčených pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP hlášeny nežádoucí účinky související s léčbou týkající se růstu a vývoje kostí u 6 (4,6 %) pacientů po nejméně 2 letech léčby, kdy jeden z nich byl závažné intenzity (růstová retardace stupně 3). Těchto 6 případů zahrnovalo případy opožděného uzavěru epifýz, osteopenie, růstové retardace a gynekomastie (viz bod 5.1). Tyto výsledky je obtížné interpretovat na pozadí chronických onemocnění, jako je CML, a vyžadují dlouhodobé následné sledování.

V pediatrických studiích s dasatinibem v kombinaci s chemoterapií byly u pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ ALL hlášeny nežádoucí účinky související s léčbou týkající se růstu a vývoje kostí u 1 pacienta (0,6 %) po maximálně 2 letech léčby. V tomto případě se jednalo o osteopenii stupně 1.

V klinických studiích bylo u pediatrických pacientů léčených přípravkem dasatinib 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 sledovat růst a vývoj kostí.

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 léčivý 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 plazmatické koncentrace dasatinibu

Studie *in vitro* naznačují, že dasatinib je substrátem CYP3A4. Souběžné užívání dasatinibu a léčivých přípravků nebo látek, které silně inhibují enzym CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, erythromycin, klarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefruitový džus), může zvýšit expozici dasatinibu. Proto se u pacientů léčených dasatinibem nedoporučuje souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (viz bod 4.2).

Na základě experimentů *in vitro* je vazba dasatinibu na plazmatické bílkoviny při jeho klinicky relevantních koncentracích přibližně 96 %. Nebyly provedeny žádné klinické studie vyhodnocující interakce dasatinibu s jinými léčivými přípravky vážícími se na bílkoviny. Potenciál pro vytěsnění a jeho klinický význam nejsou známy.

Léčivé látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace dasatinibu

Když byl dasatinib podán po podání 8 denních dávek 600 mg rifampicinu, silného induktoru CYP3A4, hodnota AUC dasatinibu klesla o 82 %. Jiné léčivé přípravky, které indukují aktivitu enzymu CYP3A4 (např. dexamethason, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo rostlinné přípravky obsahující *Hypericum perforatum* neboli třezalku tečkovanou), mohou také zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace dasatinibu. Proto se souběžné užívání silných induktorů CYP3A4 spolu s dasatinibem nedoporučuje. U pacientů, u nichž je indikován rifampicin nebo jiné induktory CYP3A4, je třeba použít alternativní léčivé přípravky s menším indukčním potenciálem tohoto enzymu. Souběžné užívání dexamethasonu, slabého induktoru CYP3A4, s dasatinibem je možné. Předpokládá se, že hodnota AUC dasatinibu klesne přibližně o 25 % při souběžném užívání dexamethasonu, což pravděpodobně není klinicky významné.

Antagonisté histaminu-2 a inhibitory protonové pumpy

Dlouhodobé potlačování sekrece žaludeční kyseliny pomocí antagonistů H₂ nebo inhibitorů protonové pumpy (např. famotidin a omeprazol) pravděpodobně snižuje expozici dasatinibu. Ve studii jednorázové dávky u zdravých subjektů snížilo podání famotidinu 10 hodin před jednorázovou dávkou dasatinibu expozici dasatinibu o 61 %. Ve studii se 14 zdravými jedinci došlo po podání jednorázové dávky 100 mg dasatinibu, kterému 22 hodin předtím předcházelo 4denní podávání 40 mg omeprazolu v rovnovážném stavu, k poklesu hodnoty AUC dasatinibu o 43 % a hodnoty C_{max} dasatinibu o 42 %. U pacientů léčených dasatinibem je třeba zvážit použití antacid namísto antagonistů H₂ nebo inhibitorů protonové pumpy (viz bod 4.4).

Antacida

Neklinické údaje prokazují, že rozpustnost dasatinibu závisí na hodnotě pH. U zdravých subjektů souběžné užití antacid hydroxidu hlinitého / hydroxidu hořečnatého s dasatinibem snížilo hodnotu AUC v případě jednorázové dávky dasatinibu o 55 % a hodnotu C_{max} o 58 %. Při podání antacid 2 hodiny před jednorázovou dávkou dasatinibu však v koncentraci 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 plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny dasatinibem

Souběžné užívání dasatinibu a substrátu CYP3A4 může zvyšovat působení substrátu CYP3A4. Ve studii se zdravými subjekty jednorázová dávka 100 mg dasatinibu zvýšila hodnotu AUC a C_{max} simvastatinu, známého substrátu CYP3A4, o 20 %, respektive 37 %. Nelze vyloučit, že po mnohočetných dávkách dasatinibu nebude toto působení větší. Substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index (např. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, chinidin, bepridil nebo námelové alkaloidy [ergotamin, dihydroergotamin]), je tedy třeba podávat pacientům užívajícím dasatinib s opatrností (viz bod 4.4).

Údaje *in vitro* naznačují potenciální riziko interakce 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

Pohlavně aktivní muži a ženy ve fertilním věku, mají používat během léčby účinné metody antikoncepce.

Těhotenství

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

Přípravek Dasatinib Viatris se nesmí podávat během těhotenství, pokud klinický stav ženy léčbu dasatinibem nevyžaduje. Jestliže je přípravek Dasatinib Viatris 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 na to, že se dasatinib vylučuje do mateřského mléka a že riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

V průběhu léčby přípravkem Dasatinib Viatris 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 poskytovatelé zdravotní péče mají informovat pacienty (muže) příslušného věku o možných účincích přípravku Dasatinib Viatris na fertilitu. Toto poradenství může zahrnovat zvážení možnosti uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Dasatinib Viatris má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba upozornit na to, že se u nich v průběhu léčby dasatinibem mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako je například závrať 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 studiích (n = 2 900), zahrnujících 324 dospělých pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML, 2 388 dospělých pacientů s rezistencí či intolerancí na imatinib v chronické nebo pokročilé fázi CML nebo Ph+ ALL a 188 pediatrických pacientů. U 2 712 dospělých pacientů s chronickou fází CML, pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL byl medián léčby 19,2 měsíce (s rozmezím 0 až 93,2 měsíce).

V randomizované studii u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML byl medián léčby přibližně 60 měsíců. U 1 618 dospělých pacientů s chronickou fází CML byl medián léčby 29 měsíců (s rozmezím 0 až 92,9 měsíce). U 1 094 dospělých pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL byl medián léčby 6,2 měsíce (s rozmezím 0 až 93,2 měsíce). Mezi 188 pacienty v pediatrických studiích byl medián léčby 26,3 měsíce (s rozmezím 0 až 99,6 měsíce). V podskupině 130 pediatrických pacientů s chronickou fází CML léčených přípravkem dasatinibem byl medián léčby 42,3 měsíce (s rozmezím 0,1 až 99,6 měsíce).

U většiny pacientů léčených dasatinibem se po určité době objevily nežádoucí účinky. V celkové populaci 2 712 dospělých pacientů léčených dasatinibem byla léčba kvůli výskytu nežádoucích účinků ukončena u 520 pacientů (19 %).

Celkový bezpečnostní profil dasatinibu v pediatrické populaci s Ph+ CML-CP byl podobný profilu dospělé populace bez ohledu na lékovou formu s výjimkou, že v pediatrické populaci 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 vysazení léčby.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených dasatinibem v monoterapii hlášeny následující nežádoucí účinky, bez uvedení laboratorních abnormalit (tabulka 5). Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny dle jednotlivých tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány následujícím způsobem: 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 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 bakteriální, virové a mykotické), infekce/zánět horních cest dýchacích, infekce herpetickými viry (včetně cytomegaloviru – CMV), infekční enterokolitida, sepse (včetně méně častých případů s fatálními následky)
<i>Není známo</i>	reaktivace hepatitidy B
Poruchy krve a lymfatického systému	
<i>Velmi časté</i>	myelosuprese (včetně anémie, neutropenie, trombocytopenie)
<i>Časté</i>	febrilní neutropenie
<i>Méně časté</i>	lymfadenopatie, lymfopenie
<i>Vzácné</i>	čistá aplazie červené krevní řady
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, tyreoiditida
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, snížené libido

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 oko
<i>Méně časté</i>	poškození zraku, konjunktivitida, fotofobie, zvýšené slzení
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Časté</i>	tinnitus
<i>Méně časté</i>	ztráta sluchu, vertigo
Srdeční poruchy	
<i>Časté</i>	kongestivní srdeční selhání / kardiální dysfunkce ^{*c} , perikardiální výpotek*, arytmie (včetně tachykardie), palpitace
<i>Méně časté</i>	infarkt myokardu (včetně fatálních následků)*, prodloužený QT interval 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, embolie, 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, chylotorax*
<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, porucha měkké tkáně v dutině ústní
<i>Méně časté</i>	pankreatitida (včetně akutní pankreatitidy), vřed v horním gastrointestinálním traktu, ezofagitida, ascites*, anální fisura, dysfagie, gastroesofageální 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, urtika, hyperhidróza
<i>Méně časté</i>	neutrofilní dermatóza, fotosenzitivita, porucha pigmentace, panikulitida, kožní vřed, bulózní stavy, porucha nehtu, 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>	muskuloskeletální bolest ^g
<i>Časté</i>	artralgie, myalgie, svalová slabost, muskuloskeletální ztuhlost, svalový spasmus
<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>	renální poškození (včetně renálního selhání), časté močení, proteinurie
<i>Není známo</i>	nefrotický syndrom
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím 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 ^j
<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>	snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost
<i>Méně časté</i>	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
<i>Časté</i>	kontuze

^a Zahrnuje sníženou chuť k jídlu, časný pocit sytosti, zvýšenou chuť k jídlu.

^b Zahrnuje krvácení do centrální nervové soustavy, mozkový hematom, mozkové krvácení, extradurální hematom, intrakraniální krvácení, hemoragickou mozkovou příhodu, subarachnoidální krvácení, subdurální hematom a subdurální krvácení.

^c Zahrnuje zvýšenou hladinu mozkového natriuretického peptidu, dysfunkci komory, dysfunkci levé komory, dysfunkci pravé komory, srdeční selhání, akutní srdeční selhání, chronické srdeční selhání, kongestivní srdeční selhání, kardiomyopatii, kongestivní kardiomyopatii, diastolickou dysfunkci, sníženou ejekční frakci a selhání komory, selhání levé komory, selhání pravé komory a hypokinezi komory.

^d Nezahrnuje gastrointestinální krvácení a krvácení do CNS. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny v třídě gastrointestinálních poruch a poruch nervového systému.

^e Zahrnuje polékovou kožní vyrážku, erytém, multifonní erytém, erytrózu, exfoliativní vyrážku, generalizovaný erytém, vyrážku na genitálu, 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, kožní exfoliaci, podráždění kůže, toxický kožní výsev, vezikulózní urtikarii a vaskulitickou vyrážku.

^f Z postmarketingového sledování byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu. Nebylo možné určit, zda tyto mukokutánní nežádoucí účinky přímo souvisely s dasatinibem nebo s jiným souběžně užívaným léčivým přípravkem.

^g Muskuloskeletální bolest hlášená v průběhu léčby nebo po jejím vysazení.

^h V rámci pediatrických studií hlášeno s frekvencí „časté“.

ⁱ Edém závislý na gravitaci, lokalizovaný edém, periferní edém.

- j Edém spojivky, edém oka, otok očí, edém očního víčka, edém obličeje, edém rtu, 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 naleznete v části „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myelosuprese

Léčba přípravkem Dasatinib Viatrix je spojena s anémií, neutropenií a trombocytopenií. Jejich výskyt nastává dříve a je častější u pacientů v pokročilé fázi CML nebo pacientů s Ph+ ALL než u pacientů v chronické fázi CML (viz bod 4.4).

Krvácení

U pacientů užívajících dasatinib byly hlášeny nežádoucí účinky související s podávaným lékem týkající se krvácení v rozsahu od petechií a epistaxe až po gastrointestinální krvácení a 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 s nebo bez přítomnosti superficiálního edému, mohou být společně označeny jako „retence tekutin“. Ve studii nově diagnostikované chronické fáze CML byl po minimální době 60 měsíců následného sledování hlášen nežádoucí účinek retence tekutin související 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.

Celkový výskyt případů pleurálního výpotku (všech stupňů) souvisejícího s dasatinibem byl v průběhu času 10 % ve 12 měsících, 14 % ve 24 měsících, 19 % ve 36 měsících, 24 % ve 48 měsících a 28 % v 60 měsících. Rekurentní pleurální výpotek se vyskytl celkem u 46 pacientů léčených dasatinibem. U sedmnácti pacientů se vyskytly pouze 2 nežádoucí účinky, 6 pacientů mělo 3 nežádoucí účinky, 18 pacientů mělo 4 až 8 nežádoucích účinků a 5 pacientů mělo > 8 příhod pleurálního výpotku.

Medián doby do prvního výskytu pleurálního výpotku souvisejícího s dasatinibem stupně 1 nebo 2 byl 114 týdnů (rozmezí: 4 až 299 týdnů). Méně než 10 % pacientů, u kterých se vyskytl pleurální výpotek, mělo závažný pleurální výpotek (stupně 3 nebo 4) související s dasatinibem. Medián doby do prvního výskytu pleurálního výpotku stupně ≥ 3 souvisejícího s léčbou dasatinibem byl 175 týdnů (rozmezí: 114 až 274 týdnů). Medián doby trvání pleurálního výpotku (všech stupňů) souvisejícího s dasatinibem byl 283 dnů (~40 týdnů).

Pleurální výpotek byl obvykle reverzibilní a byl zvládnut přerušением podávání přípravku Dasatinib Viatrix a použitím diuretik nebo jiných vhodných opatření podpůrné léčby (viz body 4.2 a 4.4). Mezi pacienty léčenými dasatinibem, u kterých se vyskytl pleurální výpotek související s podávaným lékem (n = 73), byla u 45 (62 %) z nich přerušena léčba a u 30 (41 %) z nich byla snížena dávka. Navíc 34 pacientům (47 %) byla podávána diuretika, 23 pacientům (32 %) byly podávány kortikosteroidy a 20 pacientům (27 %) byly podávány jak kortikosteroidy, tak diuretika. Devět pacientů (12 %) podstoupilo léčebnou punkci hrudníku.

U šesti procent pacientů léčených dasatinibem byla léčba vysazena z důvodu výskytu pleurálního výpotku souvisejícího s podávaným lékem. Výskyt pleurálního výpotku nezhoršil schopnost pacientů dosahovat odpovědi. Mezi pacienty s pleurálním výpotkem léčenými dasatinibem dosáhlo 96 % cCCyR, 82 % dosáhlo MMR a 50 % dosáhlo MR4,5 navzdory přerušení medikace nebo úpravě dávky.

Další informace o pacientech s chronickou fází CML a pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL naleznete v bodě 4.4.

U pacientů s pleurálním výpotkem byly hlášeny případy chylotoraxu. Některé případy chylotoraxu 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 byly hlášeny případy PAH (prekapilární pulmonální arteriální hypertenze potvrzená pravostrannou srdeční katetrizací). V těchto případech byla PAH hlášena po zahájení léčby dasatinibem, a to včetně případů, kdy se PAH vyskytla po déle než 1 rok trvající léčbě. Pacienti, u kterých byla v průběhu léčby dasatinibem hlášena PAH, často souběžně užívali jiné léčivé přípravky nebo trpěli, kromě základní malignity, dalšími onemocněními. Po vysazení léčby dasatinibem bylo u pacientů s PAH pozorováno zlepšení hemodynamických a klinických parametrů.

Prodloužení intervalu QT

Ve studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML měl po minimální době 12 měsíců následného sledování jeden pacient (< 1 %) léčený dasatinibem hodnotu QTcF > 500 ms (viz bod 4.4). Po minimální době 60 měsíců následného sledování nebylo u žádných dalších pacientů hlášeno, že by měli hodnotu QTcF > 500 ms.

V 5 klinických studiích fáze II u pacientů s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě imatinibem bylo před zahájením (výchozí stav) a během léčby opakovaně prováděno EKG v předem stanovených časových intervalech. Výsledky 865 pacientů užívajících dasatinib v dávce 70 mg dvakrát denně byly hodnoceny centrálně. Interval QT byl upraven podle srdeční frekvence za použití Fridericiovy metody. Při všech časových intervalech po užití dávky v den 8 byly průměrné změny intervalu QTcF oproti výchozí hodnotě 4–6 ms, se související horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti < 7 ms. Z 2 182 pacientů s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě imatinibem léčených dasatinibem v klinických studiích bylo u 15 pacientů (1 %) hlášeno prodloužení intervalu QTc jako nežádoucí účinek. U 21 pacientů (1 %) byl zaznamenán interval QTcF > 500 ms (viz bod 4.4).

Kardiální nežádoucí účinky

U pacientů s rizikovými faktory nebo s kardiálním onemocněním v anamnéze mají být důkladně sledovány známky či příznaky související s kardiální dysfunkcí, které mají být vyhodnoceny a příslušným způsobem léčeny (viz bod 4.4).

Reaktivace hepatitidy B

V souvislosti s tyrosinkinázou BCR-ABL byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater či k úmrtí pacienta (viz bod 4.4).

Ve studii k optimalizaci dávkování fáze III u pacientů s chronickou fází CML s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě imatinibem (medián trvání léčby 30 měsíců) byla incidence případů pleurálního výpotku a městnavého srdečního selhání / srdeční dysfunkce nižší u pacientů léčených dasatinibem v dávce 100 mg jednou denně než u pacientů léčených dasatinibem v dávce 70 mg dvakrát denně. Také myelosuprese byla méně často hlášena v léčebné skupině s dávkou 100 mg jednou denně (viz část Abnormality laboratorních hodnot níže). Medián doby trvání léčby ve skupině s dávkou 100 mg jednou denně byl 37 měsíců (s rozmezím 1–91 měsíců). Celkový výskyt vybraných nežádoucích účinků, které byly hlášeny při doporučené úvodní dávce 100 mg jednou denně, je uveden v tabulce 6a.

Tabulka 6a: Vybrané nežádoucí účinky hlášené ve studii k optimalizaci dávkování fáze III (chronická fáze CML s intolerancí či rezistencí k imatinibu)^a

	Minimální doba 2 roky následného sledování		Minimální doba 5 let následného sledování		Minimální doba 7 let následného sledování	
	Všechny stupně	Stupeň 3/4	Všechny stupně	Stupeň 3/4	Všechny stupně	Stupeň 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 studie k optimalizaci dávkování fáze III hlášené v populaci (n = 165) při doporučené úvodní dávce 100 mg jednou denně.

Ve studii k optimalizaci dávkování fáze III u pacientů s pokročilou fází CML a Ph+ ALL byl medián doby trvání léčby 14 měsíců pro akcelerovanou fázi CML, 3 měsíce pro myeloidní blastickou fázi CML, 4 měsíce pro lymfoidní blastickou fázi CML a 3 měsíce pro Ph+ ALL. Vybrané nežádoucí účinky, které byly hlášeny při doporučené úvodní dávce 140 mg jednou denně, jsou uvedeny v tabulce 6b. Rovněž byl hodnocen léčebný režim s dávkou 70 mg dvakrát denně. Režim s dávkou 140 mg jednou denně ukázal srovnatelný profil účinnosti ve srovnání s režimem s dávkou 70 mg dvakrát denně, avšak příznivější bezpečnostní profil.

Tabulka 6b: Vybrané nežádoucí účinky hlášené ve studii k optimalizaci dávkování fáze III: Pokročilá fáze CML a Ph+ ALL^a

	140 mg jednou denně <u>n = 304</u>	
	Všechny stupně	Stupeň 3/4
Preferovaný termín	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	3

^a Výsledky studie k optimalizaci dávkování fáze III hlášené v populaci (n = 304) při doporučené úvodní dávce 140 mg jednou denně z 2letého následného sledování po ukončení studie.

^b Zahnuje dysfunkci komory, srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, kardiomyopatii, městnavou kardiomyopatii, diastolickou dysfunkci, sníženou ejekční frakci a ventrikulární selhání.

Dále byly provedeny dvě studie u celkem 161 pediatrických pacientů s Ph+ ALL, ve kterých se dasatinib podával v kombinaci s chemoterapií. V pívotní studii byl u 106 pediatrických pacientů dasatinib podáván v kombinaci s chemoterapií v režimu kontinuálního dávkování. V podpůrné studii užívalo dasatinib 35 z 55 pediatrických pacientů v kombinaci s chemoterapií v režimu přerušovaného dávkování (dva týdny léčby následované jednotýdenním až dvoutýdenním přerušením) a 20 pacientů užívalo dasatinib v kombinaci s chemoterapií v režimu kontinuálního dávkování. Mezi 126 pediatrickými pacienty s Ph+ ALL léčenými dasatinibem v režimu kontinuálního dávkování byl medián doby trvání léčby 23,6 měsíce (s rozmezím 1,4 až 33 měsíců).

Ze 126 pediatrických pacientů s Ph+ ALL léčených v režimu kontinuálního dávkování byly u 2 (1,6 %) pacientů zaznamenány nežádoucí účinky vedoucí k vysazení léčby. Nežádoucí účinky hlášené v těchto dvou pediatrických studiích s frekvencí > 10 % u pacientů s režimem kontinuálního dávkování jsou uvedeny v tabulce 7. Poznámka: Pleurální výpotek byl hlášen u 7 pacientů (5,6 %) v této skupině, a proto není zahrnutý do tabulky.

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

Procento (%) pacientů		
Nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupeň 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 pívotní studii bylo zahrnuto celkem 106 pacientů, 24 dostávalo alespoň jednu prášek pro perorální suspenzi, z nichž 8 dostalo výhradně prášek pro perorální suspenzi.

Abnormality laboratorních hodnot

Hematologie

Ve studii fáze III s nově diagnostikovanou chronickou fází CML byly po minimální době 12 měsíců následného sledování u pacientů užívajících dasatinib hlášeny abnormality laboratorních hodnot stupně 3 nebo 4: neutropenie (21 %), trombocytopenie (19 %) a anémie (10 %). Celkový výskyt byl po minimální době 60 měsíců následného sledování 29 % v případě neutropenie, 22 % v případě trombocytopenie a 13 % v případě anémie.

U pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML užívajících dasatinib, u kterých se objevila myelosuprese stupně 3 nebo 4, se stav po minimální době 12 měsíců následného sledování po krátkém přerušení medikace a/nebo snížení dávky léku zpravidla zlepšil, přičemž k trvalému vysazení léčby došlo u 1,6 % pacientů. Po minimální době 60 měsíců následného sledování celkový výskyt trvalého vysazení léčby z důvodu myelosuprese stupně 3 nebo 4 činil 2,3 %.

U pacientů s CML s rezistencí či intolerancí k předechozí léčbě imatinibem byl konzistentním zjištěním výskyt cytopenie (trombocytopenie, neutropenie a anémie). Výskyt cytopenií však zcela zřejmě závisel také na stadiu nemoci. Frekvence hematologických abnormalit stupně 3 a 4 je uvedena v tabulce 8.

Tabulka 8: Abnormality hematologických laboratorních hodnot stupně 3/4 dle kritérií CTC v klinických studiích u pacientů s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě imatinibem^a

	Chronická fáze (n = 165) ^b	Pokročilá 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
Anémie	13	47	74	44

^a Výsledky hlášené ze studie k optimalizaci dávkování fáze III z 2letého následného sledování.

^b Výsledky studie CA180-034 při doporučené úvodní dávce 100 mg jednou denně.

^c Výsledky studie CA180-035 při doporučené úvodní dávce 140 mg 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 $< 25 \times 10^9/l$); anémie (hemoglobin stupeň 3 ≥ 65 až < 80 g/l, stupeň 4 < 65 g/l).

Kumulativní výskyt cytopenie stupně 3 nebo 4 ve skupině pacientů léčených dávkou 100 mg jednou denně byl po 2 a 5 letech podobný, a to následovně: neutropenie (35 % oproti 36 %), trombocytopenie (23 % oproti 24 %) a anémie (13 % oproti 13 %).

U pacientů, u kterých se objevila myelosuprese stupně 3 nebo 4, tento stav po krátkém přerušení medikace a/nebo snížení dávky léku zpravidla vymizel, přičemž k trvalému vysazení léčby došlo u 5 % pacientů. Většina pacientů pokračovala v léčbě bez dalších známek myelosuprese.

Biochemie

Ve studii s nově diagnostikovanou chronickou fází CML byla po minimální době 12 měsíců následného sledování u 4 % pacientů léčených dasatinibem hlášena hypofosfatemie stupně 3 nebo 4 a u ≤ 1 % pacientů bylo hlášeno zvýšení transamináz, kreatininu a bilirubinu stupně 3 nebo 4. Celkový výskyt po minimální době 60 měsíců následného sledování byl 7 % v případě hypofosfatemie stupně 3 nebo 4, 1 % v případě zvýšení kreatininu a bilirubinu stupně 3 nebo 4 a v případě zvýšení transamináz stupně 3 nebo 4 setrval na 1 %. Kvůli těmto biochemickým laboratorním parametrům nedošlo k žádnému vysazení léčby dasatinibem.

Dvouleté sledování

Zvýšení transamináz nebo bilirubinu stupně 3 nebo 4 bylo hlášeno u 1 % pacientů v chronické fázi CML (s rezistencí či intolerancí k imatinibu), přičemž zvýšení těchto hodnot bylo hlášeno s vyšší frekvencí u 1 až 7 % pacientů s pokročilou fází CML a Ph+ ALL. Tyto případy byly obvykle léčeny snížením dávky nebo vysazením léčby. Ve studii k optimalizaci dávkování fáze III u chronické fáze CML bylo zvýšení transamináz nebo bilirubinu stupně 3 nebo 4 hlášeno u ≤ 1 % pacientů s podobně nízkou incidencí ve čtyřech léčebných skupinách. Ve studii k optimalizaci dávkování fáze III u pokročilé fáze CML a Ph+ ALL bylo zvýšení transamináz nebo bilirubinu stupně 3 nebo 4 hlášeno u 1 % až 5 % pacientů napříč léčebnými skupinami.

U přibližně 5 % pacientů léčených dasatinibem, kteří vykazovali normální výchozí hodnoty, došlo v určitém okamžiku v průběhu studie k přechodné hypokalcemii stupně 3 nebo 4. Obecně nebyla zjištěna žádná souvislost mezi sníženou hladinou kalcia a klinickými příznaky. U pacientů, u nichž se vyvinula hypokalcemie stupně 3 nebo 4, často došlo k vymizení tohoto stavu pomocí perorální suplementace kalcia.

Případy hypokalcemie, hypokalemie a hypofosfatemie stupně 3 nebo 4 byly hlášeny u pacientů ve všech fázích CML, avšak s vyšší frekvencí výskytu byly tyto případy hlášeny u pacientů s myeloidní nebo lymfoidní blastickou fází CML a Ph+ ALL. Případy zvýšení kreatininu stupně 3 nebo 4 byly hlášeny u < 1 % pacientů v chronické fázi CML a s vyšší frekvencí byly tyto případy hlášeny u 1 až 4 % pacientů v pokročilé fázi CML.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil dasatinibu podávaného jako monoterapie 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 nežádoucími účinky chemoterapie, s výjimkou nižšího výskytu případů pleurálního výpotku u pediatrických pacientů v porovnání s dospělými.

V pediatrických studiích CML výskyt abnormalit laboratorních hodnot odpovídal známému profilu týkajícímu se laboratorních parametrů u dospělých.

V pediatrických studiích s ALL výskyt abnormalit laboratorních hodnot odpovídal známému profilu laboratorních parametrů u dospělých v kontextu pacienta s akutní leukémií, který podstupoval základní chemoterapeutický režim.

Zvláštní populace

Přestože byl bezpečnostní profil dasatinibu u starších osob podobný tomu v mladší populaci, u pacientů ve věku 65 let a starších se s větší pravděpodobností vyskytnou nežádoucí účinky hlášené s častou frekvencí, jako je únava, pleurální výpotek, dyspnoe, kašel, krvácení v dolní části zažívacího traktu a porucha chuti k jídlu, a nežádoucí účinky hlášené s méně častou frekvencí, jako je břišní distenze, závrať, perikardiální výpotek, městnavé srdeční selhání a snížení tělesné hmotnosti, a proto mají být důkladně sledováni (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: www.sukl.cz/nahlasitnezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Zkušenost s předávkováním dasatinibem během klinických studií je limitována na ojedinělé případy. Nejvyšší předávkování v dávce 280 mg za den po dobu jednoho týdne bylo hlášeno u dvou pacientů, kdy u obou se objevil výskyt významně nízký počet trombocytů. Vzhledem k tomu, že dasatinib je spojený s výskytem myelosuprese stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.4), pacienti, kteří užijí vyšší než doporučenou dávku, mají být důkladně monitorováni z hlediska možného výskytu myelosuprese s případným zavedením vhodných opatření podpurné léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Farmakodynamické účinky

Dasatinib inhibuje aktivitu BCR-ABL kinázy a kináz ze skupiny SRC, jakož i řady dalších vybraných onkogenních kináz včetně c-KIT, kináz efrinového (EPH) receptoru a receptoru PDGFβ. 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 ukazují, že dasatinib dokáže překonat rezistenci na imatinib vyplývající z nadměrné exprese kinázy BCR-ABL, doménových mutací kinázy BCR-ABL, aktivace alternativních signálních drah zahrnujících kinázy ze skupiny SRC (LYN, HCK)

a nadměrné exprese genu multilékové rezistence. Kromě toho dasatinib inhibuje kinázy rodiny SRC při subnanomolární koncentraci.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studii fáze I byly pozorovány hematologické a cytogenetické odpovědi ve všech fázích CML a v Ph+ ALL u prvních 84 pacientů, kteří byli léčeni a následně sledováni po dobu 27 měsíců. Odpovědi přetrvávaly napříč všemi fázemi CML a Ph+ ALL.

Byly provedeny čtyři jednoramenné nekontrolované otevřené klinické studie fáze II, jejichž cílem bylo stanovit bezpečnost a účinnost dasatinibu u pacientů s CML v chronické, akcelerované nebo myeloidní blastické fázi, kteří byli rezistentní či intolerantní k imatinibu. U pacientů v chronické fázi, u nichž selhala počáteční léčba imatinibem v dávce 400 nebo 600 mg, byla provedena jedna randomizovaná nekomparativní studie. Úvodní dávka dasatinibu byla 70 mg dvakrát denně. Změny dávkování byly povoleny za účelem dosažení lepšího účinku nebo zvládnutí toxicity (viz bod 4.2).

Byly provedeny dvě randomizované otevřené klinické studie fáze III s cílem zhodnotit účinnost dasatinibu podávaného jednou denně v porovnání s dasatinibem podávaným dvakrát denně. Dále byla provedena jedna otevřená randomizovaná komparativní studie fáze III u dospělých pacientů, kterým byla nově diagnostikována chronická fáze CML.

Účinnost dasatinibu je založena na výskytu hematologických a cytogenetických odpovědí. Doba trvání odpovědi a odhadovaný výskyt přežití poskytují další důkaz klinického přínosu dasatinibu.

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

Chronická fáze CML – nově diagnostikovaná

Mezinárodní otevřená multicentrická randomizovaná komparativní studie fáze III byla provedena u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML. Pacienti byli randomizováni buď do skupiny s dasatinibem v dávce 100 mg jednou denně, nebo do skupiny s imatinibem v dávce 400 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem byl výskyt potvrzené kompletní cytogenetické odpovědi (cCCyR) během 12 měsíců. Sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu cCCyR (měření doby trvání odpovědi), dobu k dosažení cCCyR, výskyt velké molekulární odpovědi (MMR), dobu k dosažení MMR, přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS). Ostatní relevantní výsledky účinnosti zahrnovaly výskyt CCyR a kompletní molekulární odpověď (CMR). Studie pokračuje.

Celkem 519 pacientů bylo randomizováno do příslušné léčebné skupiny, a to následovně: 259 do skupiny s dasatinibem a 260 do skupiny s imatinibem. Základní charakteristiky obou léčebných skupin byly vyvážené s ohledem na věk (medián věku byl 46 let pro skupinu s dasatinibem a 49 let pro skupinu s imatinibem; s pacienty ve věku 65 a více let v zastoupení 10 % ve skupině s dasatinibem a 11 % ve skupině s imatinibem), pohlaví (ženy v zastoupení 44 % ve skupině s dasatinibem a 37 % ve skupině s imatinibem) a rasu (bělošská v zastoupení 51 % ve skupině s dasatinibem a 55 % ve skupině s imatinibem; asijská v zastoupení 42 % ve skupině s dasatinibem a 37 % ve skupině s imatinibem). Před zahájením léčby (výchozí stav) bylo v léčebné skupině s dasatinibem a léčebné skupině s imatinibem rozložení Hasfordova skóre obdobné (nízké riziko: 33 % ve skupině s dasatinibem a 34 % ve skupině s imatinibem; střední riziko: 48 % ve skupině s dasatinibem a 47 % ve skupině s imatinibem; vysoké riziko: 19 % ve skupině s dasatinibem a 19 % ve skupině s imatinibem).

S minimální dobou 12 měsíců následného sledování 85 % pacientů randomizovaných do skupiny s dasatinibem a 81 % pacientů randomizovaných do skupiny s imatinibem stále užívalo léčbu první volby.

K vysazení léčby během 12 měsíců v důsledku progresu onemocnění došlo u 3 % pacientů léčených dasatinibem a u 5 % pacientů léčených imatinibem.

S minimální dobou 60 měsíců následného sledování celkem 60 % pacientů randomizovaných do skupiny s dasatinibem a 63% pacientů randomizovaných do skupiny s imatinibem stále užívalo léčbu první volky. K vysazení léčby během 60 měsíců v důsledku progresu onemocnění došlo u 11 % pacientů léčených dasatinibem a u 14 % pacientů léčených imatinibem.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 9. Během 12 měsíců léčby dosáhla statisticky významně větší část pacientů ve skupině s dasatinibem cCCyR v porovnání s pacienty ve skupině s imatinibem. Účinnost dasatinibu byla konzistentní napříč různými podskupinami, do kterých byli pacienti rozděleni podle věku, pohlaví a Hasfordova skóre před zahájením léčby.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti ze studie fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML

	Dasatinib n = 259	Imatinib n = 260	p-hodnota
	Výskyt odpovědi (95% CI)		
Cytogenetická odpověď během 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)	–
během 24 měsíců			
cCCyR ^a	80,3 %	74,2 %	–
CCyR ^b	87,3 %	82,3 %	–
během 36 měsíců			
cCCyR ^a	82,6 %	77,3 %	–
CCyR ^b	88,0 %	83,5 %	–
během 48 měsíců			
cCCyR ^a	82,6 %	78,5 %	–
CCyR ^b	87,6 %	83,8 %	–
během 60 měsíců			
cCCyR ^a	83,0 %	78,5 %	–
CCyR ^b	88,0 %	83,8 %	–
Velká molekulární odpověď			
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

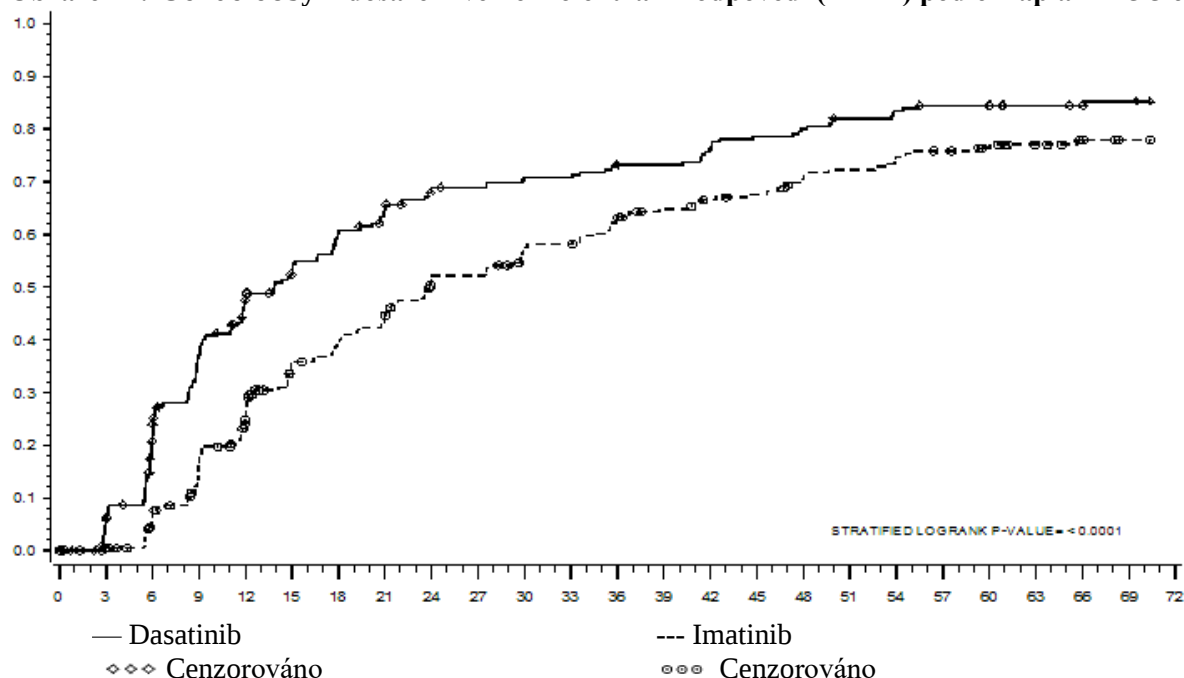
	Poměr rizik (Hazard Ratio = HR)	
	za dobu 12 měsíců (99,99% CI)	
Doba k dosažení cCCyR	1,55 (1,0–2,3)	p < 0,0001*
Doba k dosažení MMR	2,01 (1,2–3,4)	p < 0,0001*
Doba trvání cCCyR	0,7 (0,4–1,4)	p < 0,035
	za dobu 24 měsíců (95% CI)	
Doba k dosažení cCCyR	1,49 (1,22–1,82)	–
Doba k dosažení MMR	1,69 (1,34–2,12)	–
Doba trvání cCCyR	0,77 (0,55–1,10)	–
	za dobu 36 měsíců (95% CI)	
Doba k dosažení cCCyR	1,48 (1,22–1,80)	–
Doba k dosažení MMR	1,59 (1,28–1,99)	–
Doba trvání cCCyR	0,77 (0,53–1,11)	–
	za dobu 48 měsíců (95% CI)	
Doba k dosažení CCyR	1,45 (1,20–1,77)	–
Doba k dosažení MMR	1,55 (1,26–1,91)	–
Doba trvání cCCyR	0,81 (0,56–1,17)	–
	za dobu 60 měsíců (95% CIIS)	
Doba k dosažení cCCyR	1,46 (1,20–1,77)	p = 0,0001
Doba k dosažení MMR	1,54 (1,25–1,89)	p < 0,0001
Doba trvání cCCyR	0,79 (0,55–1,13)	p = 0,1983

- ^a Potvrzená kompletní cytogenetická odpověď (cCCyR) je definována jako odpověď zaznamenaná ve dvou za sebou následujících vyšetřeních (v rozmezí alespoň 28 dnů).
- ^b Kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) je založena na jednom cytogenetickém vyšetření kostní dřeně.
- ^c Velká molekulární odpověď (za jakoukoli dobu) byla definována jako hladina transkriptů BCR-ABL $\leq 0,1$ % na mezinárodně standardizované škále podle metody RQ-PCR ve vzorku periferní krve. Uveden je kumulativní výskyt reprezentující minimální dobu následného sledování pro konkrétní časové rozmezí.
- * Upraveno pro Hasfordovo skóre. Značí statistickou významnost na předem stanovené nominální hladině významnosti. CI = interval spolehlivosti

Po uplynutí doby 60 měsíců následného sledování byl medián doby k dosažení cCCyR u pacientů, u nichž došlo k potvrzené kompletní cytogenetické odpovědi CCyR, roven 3,1 měsíce ve skupině s dasatinibem a 5,8 měsíce ve skupině s imatinibem. Medián doby k dosažení MMR po uplynutí doby 60 měsíců následného sledování byl u pacientů s MMR roven 9,3 měsíce ve skupině s dasatinibem a 15,0 měsíce ve skupině s imatinibem. Tyto výsledky jsou v souladu s pozorovanými výsledky během 12, 24 a 36 měsíců.

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

Obrázek 1: Odhad doby k dosažení velké molekulární odpovědi (MMR) podle Kaplan-Meiera

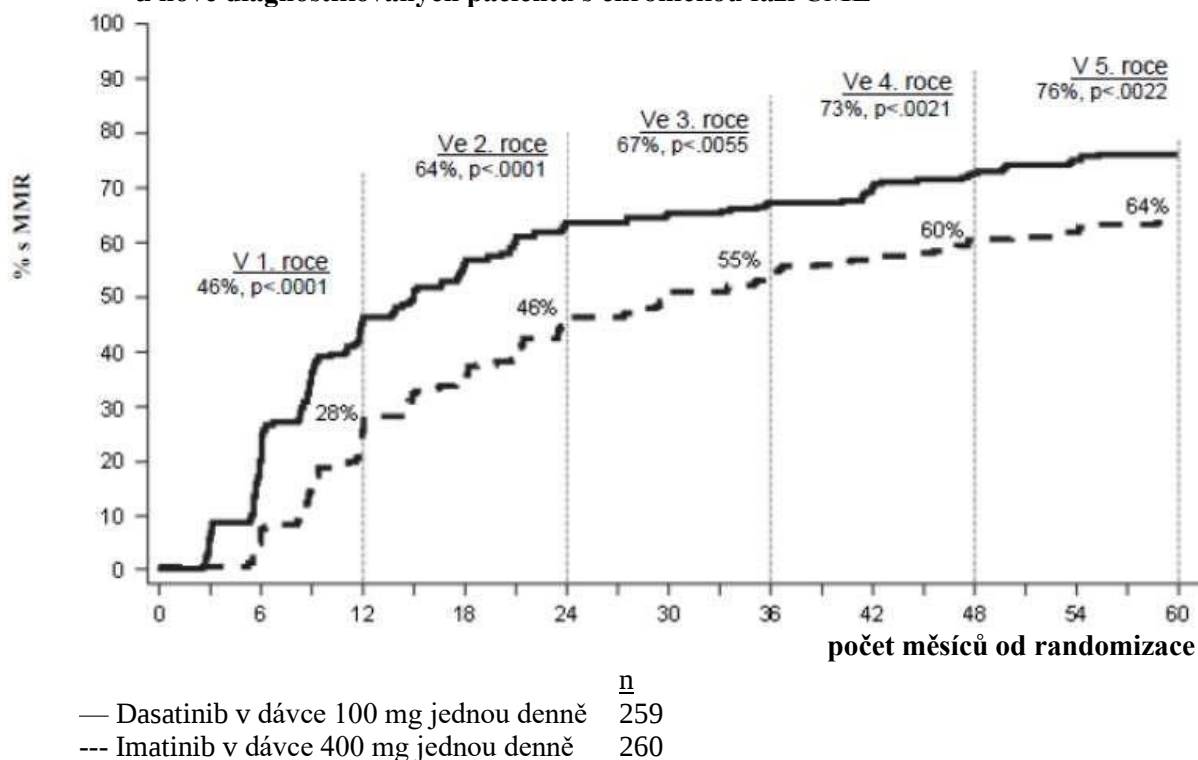


SKUPINA	POČET ODPOVÍDAJÍCÍCH / POČET RANDOMIZOVANÝCH	POMĚR RIZIK (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib vs. imatinib		1,54 (1,25–1,89)

Výskyty cCCyR v léčebné skupině s dasatinibem a v léčebné skupině s imatinibem během 3 měsíců (54 % ve skupině s dasatinibem a 30 % ve skupině s imatinibem), 6 měsíců (70 % a 56 % v daném pořadí), 9 měsíců (75 % a 63 % v daném pořadí), 24 měsíců (80 % a 74 % v daném pořadí), 36 měsíců (83 % a 77 % v daném pořadí), 48 měsíců (83 % a 79 % v daném pořadí) a 60 měsíců (83 % a 79 % v daném pořadí) byly v souladu s primárním cílovým parametrem. Výskyty MMR v léčebné skupině s dasatinibem a v léčebné skupině s imatinibem během 3 měsíců (8 % ve skupině s dasatinibem a 0,4 % ve skupině s imatinibem), 6 měsíců (27 % a 8 % v daném pořadí), 9 měsíců (39 % a 18 % v daném pořadí), 12 měsíců (46 % a 28 % v daném pořadí), 24 měsíců (64 % a 46 % v daném pořadí), 36 měsíců (67 % a 55 % v daném pořadí), 48 měsíců (73 % a 60 % v daném pořadí) a 60 měsíců (76 % a 64 % v daném pořadí) byly také v souladu s primárním cílovým parametrem.

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

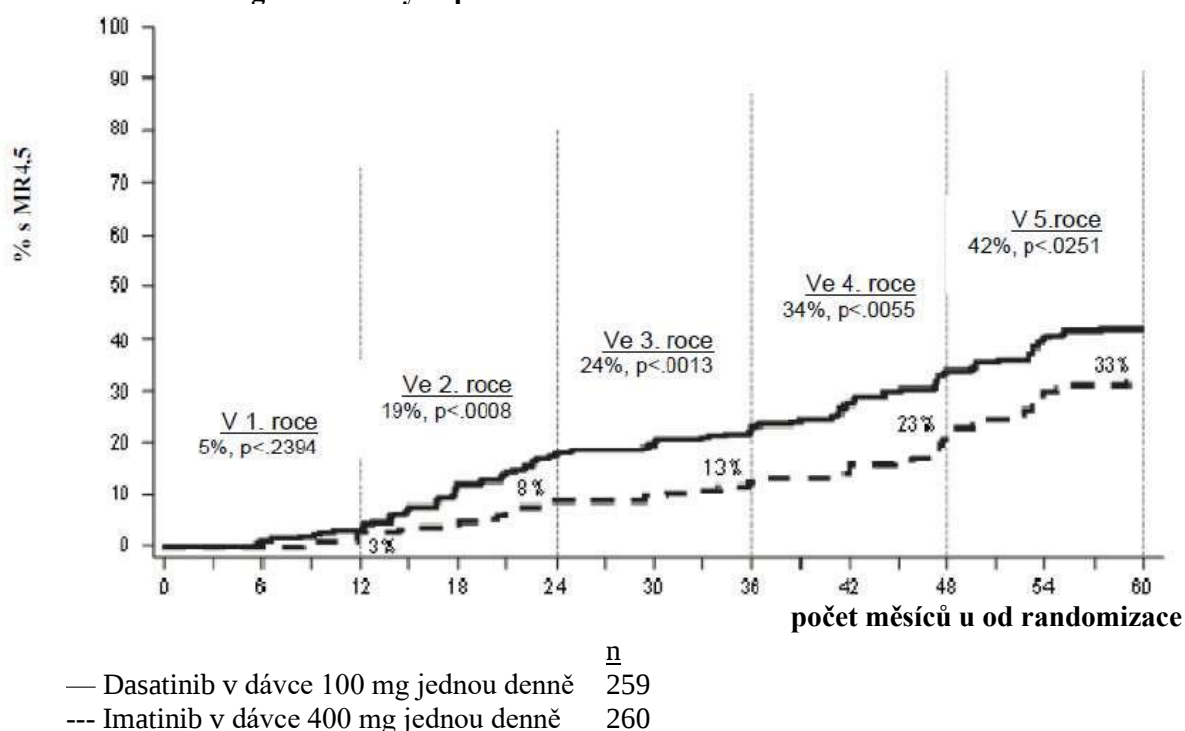
Obrázek 2: Výskyty MMR v průběhu času – všichni randomizovaní pacienti ve studii fáze III u nově diagnostikovaných pacientů s chronickou fází CML



Podíl pacientů, kteří za jakoukoli dobu dosáhli hladiny transkriptů BCR-ABL $\leq 0,01$ % (snížení o 4 log), byl vyšší ve skupině s dasatinibem v porovnání se skupinou s imatinibem (54,1 % oproti 45 %). Podíl pacientů, kteří za jakoukoli dobu dosáhli hladiny transkriptů BCR-ABL $\leq 0,0032$ % (snížení o 4,5 log), byl vyšší ve skupině s dasatinibem v porovnání se skupinou s imatinibem (44% oproti 34%).

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

Obrázek 3: Výskyty MR4,5 v průběhu času – všichni randomizovaní pacienti ve studii fáze III u nově diagnostikovaných pacientů s chronickou fází CML



Výskyt MMR za jakoukoli dobu u každé rizikové skupiny stanovený podle Hasfordova skóre byl vyšší ve skupině s dasatinibem v porovnání se skupinou s imatinibem (nízké riziko: 90 % ve skupině s dasatinibem a 69 % ve skupině s imatinibem; střední riziko: 71 % ve skupině s dasatinibem a 65 % ve skupině s imatinibem; vysoké riziko: 67 % ve skupině s dasatinibem a 54 % ve skupině s imatinibem).

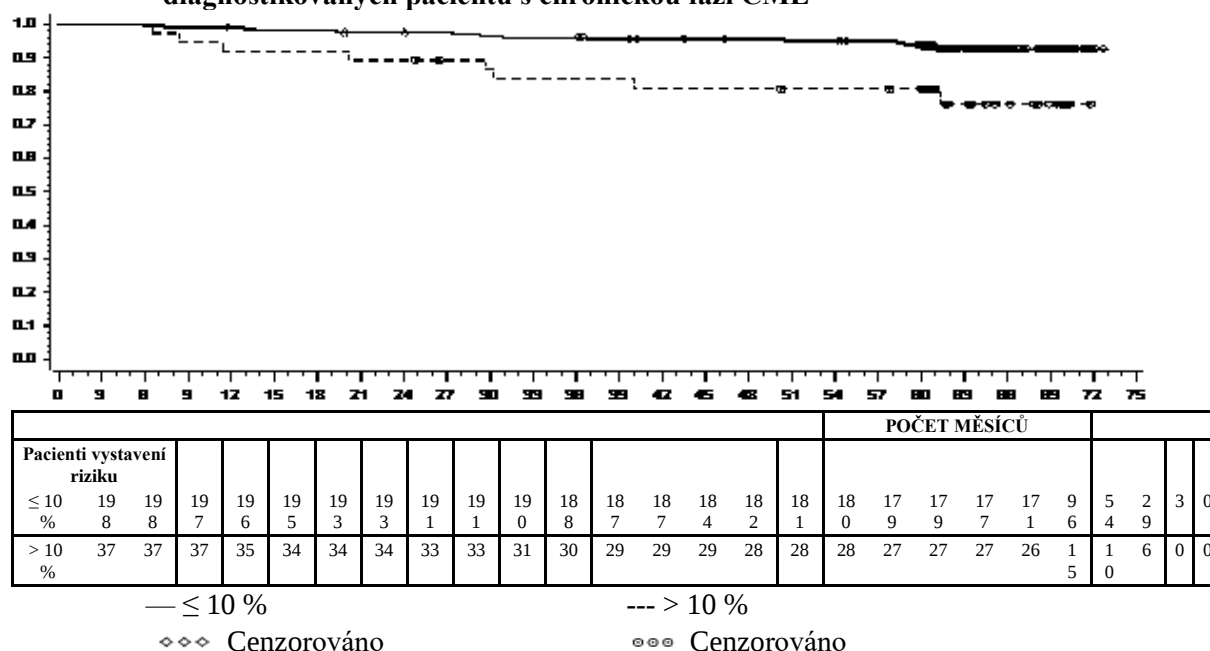
V další analýze dosáhlo časně molekulární odpovědi (definované jako hladina BCR-ABL ≤ 10 % po 3 měsících léčby) více pacientů ve skupině s dasatinibem (84 %) v porovnání se skupinou s imatinibem (64 %). Pacienti s časnou molekulární odpovědí měli nižší riziko transformace, vyšší výskyt přežití bez progresu (PFS) a vyšší výskyt celkového přežití (OS), jak je uvedeno v tabulce 10.

Tabulka 10: Pacienti ve skupině s dasatinibem s hladinou BCR-ABL ≤ 10 % a > 10 % po 3 měsících léčby

Dasatinib n = 235	Pacienti s hladinou BCR-ABL ≤ 10 % po 3 měsících	Pacienti s hladinou BCR-ABL > 10 % po 3 měsících
Počet pacientů (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformace po 60 měsících, n/n (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Výskyt PFS po 60 měsících (95% CI)	92,0 % (89,6; 95,2)	73,8 % (52,0; 86,8)
Výskyt OS po 60 měsících (95% CI)	93,8 % (89,3; 96,4)	80,6 % (63,5; 90,2)

Výskyt OS v konkrétních časových bodech je graficky znázorněn na obrázku 4. Výskyt OS byl konzistentně vyšší u pacientů léčených dasatinibem, kteří dosáhli hladiny BCR-ABL ≤ 10 % po 3 měsících léčby, než u pacientů, kteří této hladiny nedosáhli.

Obrázek 4: Graf vyznačující mezníky celkového přežití při léčbě dasatinibem dle hladiny BCR-ABL (≤ 10 % nebo > 10 %) po 3 měsících léčby ve studii fáze III u nově diagnostikovaných pacientů s chronickou fází CML



SKUPINA	POČET ÚMRTÍ / počet pacientů	MEDIÁN (95% IS)	POMĚR RIZIK (95% CI)
≤ 10 %	14/198	.(.-.)	
> 10 %	8/37	.(.-.)	
			0,29 (0,12–0,69)

Progrese onemocnění byla definována jako zvýšení počtu leukocytů navzdory příslušnému způsobu léčby, ztráta CHR, částečná ztráta CyR nebo CCyR, progrese na úroveň akcelerované fáze či blastické fáze nebo úmrtí. Odhadovaný výskyt PFS po 60 měsících byl 88,9 % (CI: 84 % až 92,4 %) jak u skupiny s dasatinibem, tak u skupiny s imatinibem. Po 60 měsících transformace na akcelerovanou nebo blastickou fázi nastala u méně pacientů léčených dasatinibem ($n = 8$; 3 %) než u pacientů léčených imatinibem ($n = 15$; 5,8 %). Odhadovaný výskyt přežití po 60 měsících byl 90,9 % (IS: 86,6 % až 93,8 %) u pacientů léčených dasatinibem a 89,6 % (CI: 85,2 % až 92,8 %) u pacientů léčených imatinibem. Nevyskytl se žádný rozdíl mezi 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 dasatinibu oproti imatinibu.

U pacientů, u nichž byla hlášena progrese onemocnění nebo vysazení léčby dasatinibem nebo imatinibem, byla u pacientů, u kterých byly k dispozici krevní vzorky, provedena sekvenace BCR-ABL. Výskyt mutací pozorovaný v obou léčebných skupinách byl podobný. Mezi pacienty léčenými dasatinibem byly zjištěny mutace T315I, F317I/L a V299L. Spektrum mutací zjištěné v léčebné skupině s imatinibem bylo odlišné. Na základě údajů *in vitro* se dasatinib nejevil účinný vůči mutaci T315I.

Chronická fáze CML – rezistence či intolerance k předchozí léčbě imatinibem

Byly provedeny dvě klinické studie u pacientů rezistentních či intolerantních k imatinibu. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla v těchto studiích velká cytogenetická odpověď (MCyR).

Studie 1

Otevřená randomizovaná nekomparativní multicentrická studie byla provedena u pacientů, u nichž selhala předchozí léčba imatinibem v dávce 400 nebo 600 mg. Pacienti byli randomizováni (2 : 1) buď do skupiny s dasatinibem (v dávce 70 mg dvakrát denně), nebo s imatinibem (v dávce 400 mg dvakrát denně). Přechod do alternativní léčebné skupiny bylo povoleno, jestliže pacient vykazoval známky progrese onemocnění nebo intolerance, kterou nebylo možné zvládnout úpravou dávkování. Primárním cílovým parametrem byla MCyR po 12 týdnech léčby. K dispozici jsou výsledky ze skupiny 150 pacientů: 101 pacientů bylo randomizováno do skupiny s dasatinibem a 49 pacientů do skupiny s imatinibem (všichni rezistentní k imatinibu). Medián doby od diagnózy do randomizace byl 64 měsíců ve skupině s dasatinibem a 52 měsíců ve skupině s imatinibem.

Všichni pacienti podstoupili extenzivní předléčbu. Předchozí kompletní hematologická odpověď (CHR) na imatinib byla dosažena u 93 % jedinců z celkové populace pacientů. Předchozí MCyR na imatinib byla dosažena u 28 % pacientů ve skupině s dasatinibem a u 29 % pacientů ve skupině s imatinibem. Medián doby trvání léčby byl 23 měsíců v případě dasatinibu (přičemž 44 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců) a 3 měsíce v případě imatinibu (přičemž 10 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců). Ve skupině s dasatinibem dosáhlo CHR před převedením na jinou léčbu 93 % pacientů a ve skupině s imatinibem dosáhlo CHR před převedením na jinou léčbu 82 % pacientů.

Za dobu 3 měsíců došlo k MCyR častěji ve skupině s dasatinibem (36 %) než ve skupině s imatinibem (29 %). U 22 % pacientů ve skupině s dasatinibem byla hlášena kompletní cytogenetická odpověď (CCyR), zatímco ve skupině s imatinibem byla CCyR dosažena pouze u 8 % pacientů. Při déle trvající léčbě a následné době sledování (medián 24 měsíců) byla MCyR dosažena u 53 % pacientů léčených dasatinibem (CCyR u 44 %) a u 33 % pacientů léčených imatinibem (CCyR u 18 %) před převedením na jinou léčbu. Z pacientů, kteří byli před zařazením do studie léčeni imatinibem v dávce 400 mg, dosáhlo MCyR ve skupině s dasatinibem 61 % a ve skupině s imatinibem 50 %.

Na základě odhadu podle Kaplan-Meiera byl podíl pacientů, u kterých MCyR trvala po dobu 1 roku, 92 % (95% CI: [85 % až 100 %]) v případě dasatinibu (CCyR 97 %, 95% CI: [92 % až 100 %]) a 74 % (95% CI: [49 % až 100 %]) v případě imatinibu (CCyR 100 %). Podíl pacientů, u kterých MCyR trvala po dobu 18 měsíců, byl 90 % (95% CI: [82 % až 98 %]) v případě dasatinibu (CCyR 94 %, 95% CI: [87 % až 100 %]) a 74 % (95% CI: [49 % až 100 %]) v případě imatinibu (CCyR 100 %).

Na základě odhadu podle Kaplan-Meiera byl podíl pacientů, u kterých doba přežití bez progrese (PFS) trvala 1 rok, 91 % (95% CI: [85 % až 97 %]) ve skupině s dasatinibem a 73 % (95% CI: [54 % až 91 %]) ve skupině s imatinibem. Podíl pacientů přežívajících bez progrese po dobu 2 let byl 86 % (95% CI: [78 % až 93 %]) ve skupině s dasatinibem a 65 % (95% CI: [43 % až 87 %]) ve skupině s imatinibem.

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

Výskyt velké molekulární odpovědi (definovaný jako BCR-ABL / kontrolní transkripty $\leq 0,1$ % podle metody RQ-PCR ve vzorku periferní krve) byl před převedením na jinou léčbu 29 % v případě dasatinibu a 12 % v případě imatinibu.

Studie 2

Otevřená jednoramenná multicentrická studie byla provedena u pacientů rezistentních či intolerantních k imatinibu (tj. u pacientů, u nichž v průběhu léčby imatinibem došlo k významné toxicitě, která zabránila pokračování v léčbě).

Celkem 387 pacientům byl podáván dasatinib v dávce 70 mg dvakrát denně (288 rezistentních pacientů a 99 intolerantních pacientů). Medián doby od diagnózy do zahájení léčby byl 61 měsíců. Většina pacientů (53 %) podstoupila předchozí léčbu imatinibem trvající déle než 3 roky. Většina rezistentních pacientů (72 %) užívala imatinib v dávce > 600 mg. Kromě léčby imatinibem 35 % pacientů dříve podstoupilo cytotoxickou chemoterapii, 65 % léčbu interferonem a 10 % transplantaci kmenových buněk. U 38 % pacientů byla zjištěna přítomnost mutací před zahájením léčby, o nichž je známo, že vyvolávají rezistenci na imatinib. Medián doby trvání léčby dasatinibem byl 24 měsíců, přičemž 51 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11. MCyR byla dosažena u 55 % pacientů rezistentních k imatinibu a u 82 % pacientů intolerantních k imatinibu. V průběhu minimální doby 24 měsíců následného sledování u 21 z 240 pacientů, kteří dosáhli MCyR, došlo k progresi onemocnění a nebylo u nich dosaženo mediánu doby trvání MCyR.

Na základě odhadu podle Kaplan-Meiera MCyR trvala po dobu 1 roku u 95 % pacientů (95% CI: [92 % až 98 %]) a u 88 % pacientů (95% CI: [83 % až 93 %]) MCyR trvala po dobu 2 let. Podíl pacientů, u kterých CCyR trvala po dobu 1 roku, byl 97 % (95% CI: [94 % až 99 %]) a po dobu 2 let trvala u 90 % (95% CI: [86 % až 95 %]). Celkem 42 % pacientů rezistentních k imatinibu bez dřívější MCyR na imatinib ($n = 188$) dosáhlo MCyR při léčbě dasatinibem.

U 38 % pacientů zařazených do této studie se zjistilo 45 různých mutací BCR-ABL. Kompletní hematologické odpovědi nebo MCyR bylo dosaženo u těch pacientů, kteří nesli různé druhy mutací BCR-ABL spojených s rezistencí k imatinibu, s výjimkou mutace T315I. Výskyt MCyR po 2 letech léčby byl podobný, ať už měli pacienti před zahájením léčby jakoukoli mutaci BCR-ABL (63 %), mutaci v oblasti P-loop (61 %), nebo žádnou mutaci (62 %).

Mezi pacienty rezistentními k imatinibu byla odhadován výskyt PFS po 1 roce léčby 88 % (95% CI: [84 % až 92 %]) a 75 % (95% CI: [69 % až 81 %]) po 2 letech léčby. Mezi pacienty intolerantními k imatinibu byla odhadován výskyt PFS po 1 roce léčby 98 % (95% CI: [95 % až 100 %]) a 94 % (95% IS: [88 % až 99 %]) po 2 letech léčby.

Výskyt velké molekulární odpovědi po 24 měsících léčby byl 45 % (35 % u pacientů rezistentních k imatinibu a 74 % u pacientů intolerantních k imatinibu).

Akcelerovaná fáze CML

Otevřená jednoramenná multicentrická studie byla provedena u pacientů intolerantních či rezistentních k imatinibu. Celkem 174 pacientům byl podáván dasatinib v dávce 70 mg dvakrát denně (161 rezistentních pacientů k imatinibu a 13 intolerantních pacientů k imatinibu). Medián doby od diagnózy do zahájení léčby byl 82 měsíců. Medián doby trvání léčby dasatinibem byl 14 měsíců, přičemž 31 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců. Výskyt velké molekulární odpovědi po 24 měsících léčby byl 46 % (vyhodnoceno u 41 pacientů s CCyR). Další výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11.

Myeloidní blastická fáze CML

Otevřená jednoramenná multicentrická studie byla provedena u pacientů intolerantních či rezistentních k imatinibu. Celkem 109 pacientům byl podáván dasatinib v dávce 70 mg dvakrát denně (99 rezistentních pacientů k imatinibu a 10 intolerantních pacientů k imatinibu). Medián doby od diagnózy do zahájení léčby byl 48 měsíců. Medián doby trvání léčby dasatinibem byl 3,5 měsíců,

přičemž 12% pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců. Výskyt velké molekulární odpovědi po 24 měsících léčby byl 68 % (vyhodnoceno u 19 pacientů s CCyR). Další výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11.

Lymfoidní blastická fáze CML a Ph+ ALL

Byla provedena otevřená jednoramenná multicentrická studie u pacientů v lymfoidní blastické fázi CML nebo s Ph+ ALL, kteří byli intolerantní či rezistentní k předchozí léčbě imatinibem. Celkem 48 pacientům s lymfoidní blastickou fází CML byl podáván dasatinib v dávce 70 mg dvakrát denně (42 rezistentních pacientů a 6 intolerantních pacientů k imatinibu). Medián doby od diagnózy do zahájení léčby byl 28 měsíců. Medián doby trvání léčby dasatinibem byl 3 měsíce, přičemž 2 % pacientů jsou doposud léčena po dobu > 24 měsíců. Výskyt velké molekulární odpovědi po 24 měsících léčby byl 50 % (u všech 22 léčených pacientů došlo k CCyR). Celkem 46 pacientům s Ph+ ALL byl navíc podáván dasatinib v dávce 70 mg dvakrát denně (44 rezistentních pacientů a 2 intolerantní pacienti k imatinibu). Medián doby od diagnózy do zahájení léčby byl 18 měsíců. Medián doby trvání léčby dasatinibem byl 3 měsíce, přičemž 7 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců. Výskyt velké molekulární odpovědi po 24 měsících léčby byl 52 % (u všech 25 léčených pacientů došlo k CCyR). Další výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11. Poznámka: Velké hematologické odpovědi (MaHR) bylo dosaženo rychle (většinou do 35 dnů od podání první dávky dasatinibu u pacientů s lymfoidní blastickou fází CML a do 55 dnů u pacientů s Ph+ ALL).

Tabulka 11: Účinnost v jednoramenných klinických studiích fáze II s dasatinibem^a

Chronická fáze (n = 387)		Akcelerovaná fáze (n = 174)	Myeloidní blastická fáze (n = 109)	Lymfoidní blastická fáze (n = 48)	Ph+ ALL (n = 46)
Míra hematologické odpovědi^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)
Doba trvání MaHR (%; odhad podle Kaplan-Meiera)					
1 rok	n/a	79 % (71–87)	71 % (55–87)	29 % (3–56)	32 % (8–56)
2 roky	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 (%; odhad podle Kaplan-Meiera)					
Bez progresu					
1 rok	91 % (88–94)	64 % (57–72)	35 % (25–45)	14 % (3–25)	21 % (9–34)
2 roky	80 % (75–84)	46 % (38–54)	20 % (11–29)	5 % (0–13)	12 % (2–23)
Celkové					
1 rok	97 % (95–99)	83 % (77–89)	48 % (38–59)	30 % (14–47)	35 % (20–51)
2 roky	94 % (91–97)	72 % (64–79)	38 % (27–50)	26 % (10–42)	31 % (16–47)

Údaje uvedené v této tabulce jsou ze studií, v rámci kterých byla použita úvodní dávka 70 mg dvakrát denně.

Informace týkající se doporučené úvodní dávky naleznete v bodu 4.2.

^a Čísla zvýrazněná tučným písmem značí výsledky primárních cílových parametrů.

^b Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po 4 týdnech): Velká hematologická odpověď (MaHR) = kompletní hematologická odpověď (CHR) + bez potvrzené přítomnosti leukemie (NEL).
 CHR (CML v chronické fázi): Leukocyty ≤ institucionální ULN, trombocyty < 450 000/mm³, bez přítomnosti blastů a promyelocytů v periferní krvi, < 5 % myelocytů a metamyelocytů v periferní krvi, < 20 % bazofilů v periferní krvi a bez přítomnosti extramedulárního postižení.
 CHR (CML v pokročilé fázi / Ph+ ALL): Leukocyty ≤ institucionální ULN, ANC ≥ 1 000/mm³, trombocyty ≥ 100 000/mm³, bez přítomnosti blastů a promyelocytů v periferní krvi, blasty v kostní dřeni ≤ 5 %, < 5 % myelocytů a metamyelocytů v periferní krvi, < 20 % bazofilů v periferní krvi a bez přítomnosti extramedulárního postižení.
 NEL: stejná kritéria jako u CHR, ale ANC ≥ 500/mm³ a < 1 000/mm³ nebo trombocyty ≥ 20 000/mm³ a ≤ 100 000/mm³.

^c Kritéria cytogenetické odpovědi: kompletní (0 % metafází Ph⁺) nebo parciální (> 0 % až 35 %). MCyR (0 % až 35 %) zahrnuje jak kompletní, tak parciální odpovědi.

n/a = neuplatňuje se; CI = interval spolehlivosti; ULN = horní hranice normálního rozmezí.

Výsledek u pacientů s transplantací kostní dřeně po léčbě dasatinibem nebyl vyhodnocen v plném rozsahu.

Klinické studie fáze III u pacientů s CML v chronické, akcelerované nebo myeloidní blastické fázi a u pacientů s Ph⁺ ALL, kteří byli rezistentní či intolerantní k imatinibu

Byly provedeny dvě randomizované otevřené studie s cílem zhodnotit účinnost dasatinibu podávaného jednou denně v porovnání s dasatinibem podávaným dvakrát denně. Výsledky uvedené níže vycházejí z minimální doby 2 a 7 let následného sledování od zahájení léčby dasatinibem.

Studie 1

Ve studii chronické fáze CML byla primárním cílovým parametrem MCyR u pacientů rezistentních k imatinibu. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byla MCyR při celkové denní dávce u pacientů rezistentních k imatinibu. Další sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu trvání MCyR, PFS a celkové přežití. Celkem 670 pacientů, z nichž 497 bylo rezistentních k imatinibu, bylo randomizováno do skupin užívajících dasatinib v dávce 100 mg jednou denně, 140 mg jednou denně, 50 mg dvakrát denně nebo 70 mg dvakrát denně. Medián doby trvání léčby pro všechny dosud léčené pacienty s minimální dobou 5 let následného sledování (n = 205) byl 59 měsíců (s rozmezím 28–66 měsíců). Medián doby trvání léčby pro všechny pacienty s minimální dobou 7 let následného sledování byl 29,8 měsíce (s rozmezím < 1–92,9 měsíce).

Účinnosti bylo dosaženo napříč všemi léčebnými skupinami s dasatinibem. Režim dávkování jednou denně, který značil v porovnání s režimem dávkování dvakrát denně srovnatelnou účinnost (noninferiorita) jako primárního cílového parametru účinnosti (s rozdílem v MCyR 1,9 %; 95% interval spolehlivosti [-6,8 % až 10,6 %]); léčebný režim v dávce 100 mg jednou denně však vykazoval zlepšenou bezpečnost a snášenlivost. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 12 a 13.

Tabulka 12: Účinnost dasatinibu ve studii k optimalizaci dávkování fáze III: chronická fáze CML rezistentní či intolerantní k imatinibu (výsledky za dobu 2 let)^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)
Velká molekulární odpověď^d u pacientů, kteří dosáhli CCyR^d (%) (95% IS)	
Všichni pacienti	69 % (58–79)
Pacienti rezistentní k imatinibu	72 % (58–83)

^a Výsledky zaznamenané při doporučené úvodní dávce 100 mg jednou denně.

^b Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po 4 týdnech): Kompletní hematologická odpověď (CHR) (chronická CML): Leukocyty ≤ institucionální ULN, trombocyty < 450 000/mm³, bez přítomnosti blastů a promyelocytů v periferní krvi, < 5 % myelocytů a metamyelocytů v periferní krvi, < 20 % bazofilů v periferní krvi a bez přítomnosti extramedulárního postižení.

^c Kritéria cytogenetické odpovědi: kompletní (0 % metafází Ph⁺) nebo parciální (> 0 % až 35 %). MCyR (0 % až 35 %) zahrnuje jak kompletní, tak parciální odpovědi.

^d Kritéria velké molekulární odpovědi: Definovaná jako BCR-ABL / kontrolní transkripty ≤ 0,1 % podle metody RQ-PCR ve vzorku periferní krve.

Tabulka 13: Dlouhodobá účinnost dasatinibu ve studii k optimalizaci dávkování fáze III: pacienti s chronickou fází CML rezistentní či intolerantní k imatinibu^a

	Minimální doba následného sledování			
	1 rok	2 roky	5 let	7 let
Velká molekulární odpověď				
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 intolerantní k imatinibu	NA	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)
Přežití bez progres^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 intolerantní k imatinibu	97 % (92; 100)	87 % (76; 99)	56 % (37; 76)	51 % (32; 67)
Celkové přežití				
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 intolerantní k imatinibu	100 % (100; 100)	95 % (88; 100)	82 % (70; 94)	70 % (52; 82)

^a Výsledky zaznamenané při doporučené úvodní dávce 100 mg jednou denně.

^b Progrese byla definována jako zvýšení počtu leukocytů, ztráta CHR nebo MCyR, $\geq 30\%$ nárůst v metafázích Ph⁺, potvrzené onemocnění v akcelerované/blastické fázi nebo úmrtí. Ukazatel PFS byl analyzován dle původního léčebného záměru (tzv. princip intent-to-treat) a pacienti byli sledováni z hlediska výskytu příhod včetně jejich následné léčby.

Na základě odhadu podle Kaplan-Meiera byl podíl pacientů léčených dasatinibem v dávce 100 mg jednou denně, u kterých MCyR trvala po dobu 18 měsíců, 93 % (95% CI: [88 % až 98 %]).

Účinnost byla také hodnocena u pacientů, kteří byli intolerantní k imatinibu. V této skupině pacientů, kteří užívali 100 mg jednou denně, bylo dosaženo MCyR u 77 % a CCyR u 67 %.

Studie 2

Ve studii v pokročilé fázi CML a Ph⁺ ALL byl primárním cílovým parametrem MaHR. Celkem bylo 611 pacientů randomizováno do skupin, kterým byl podáván dasatinib buď v dávce 140 mg jednou denně, nebo 70 mg dvakrát denně. Medián doby trvání léčby byl přibližně 6 měsíců (s rozmezím 0,03–31 měsíců).

Režim dávkování jednou denně značil v porovnání s režimem dávkování dvakrát denně srovnatelnou účinností (noninferiorita) jako primárního cílového parametru účinnosti (s rozdílem v MaHR 0,8 %; 95% interval spolehlivosti [-7,1% až 8,7%]); léčebný režim v dávce 140 mg jednou denně však vykazoval zlepšenou bezpečnost a snášenlivost. Výskyt odpovědí je uveden v tabulce 14.

Tabulka 14: Účinnost dasatinibu ve studii k optimalizaci dávkování fáze III: pokročilá fáze CML a Ph+ ALL (výsledky za dobu 2 let)^a

	Akcelerovaná fáze (n = 158)	Myeloidní blastická fáze (n = 75)	Lymfoidní blastická fáze (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 zaznamenané při doporučené úvodní dávce 140 mg jednou denně (viz bod 4.2).

^b Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po 4 týdnech): Velká hematologická odpověď (MaHR) = kompletní hematologická odpověď (CHR) + bez potvrzené přítomnosti leukémie (NEL).
CHR: Leukocyty $\leq$ institucionální ULN, ANC $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, bez přítomnosti blastů a promyelocytů v periferní krvi, blasty v kostní dřeni $\leq 5\%$, $< 5\%$ myelocytů a metamyelocytů v periferní krvi, $< 20\%$ bazofilů v periferní krvi a bez přítomnosti extramedulárního postižení.
NEL: stejná kritéria jako u CHR, ale ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ a $< 1\,000/\text{mm}^3$ nebo trombocyty $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ a $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.

^c MCyR zahrnuje jak kompletní (0 % metafází Ph+), tak parciální ($> 0\%$ až 35 %) odpovědi.

CI = interval spolehlivosti; ULN = horní hranice normálního rozmezí.

U pacientů v akcelerované fázi CML léčených dávkou 140 mg jednou denně medián doby trvání MaHR a medián celkového přežití nebyl dosažen a medián PFS byl 25 měsíců.

U pacientů v myeloidní blastické fázi CML léčených dávkou 140 mg jednou denně byl medián doby trvání MaHR 8 měsíců, medián PFS byl 4 měsíce a medián celkového přežití byl 8 měsíců. U pacientů v lymfoidní blastické fázi CML léčených dávkou 140 mg jednou denně byl medián doby trvání MaHR 5 měsíců, medián PFS byl 5 měsíců a medián celkového přežití byl 11 měsíců.

U pacientů s Ph+ ALL léčených dávkou 140 mg jednou denně byl medián doby trvání MaHR 5 měsíců, medián PFS byl 4 měsíce a medián celkového přežití byl 7 měsíců.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti s CML

Ze 130 pacientů s chronickou fází CML (CML-CP) léčených ve dvou pediatrických studiích, v otevřené nerandomizované studii fáze I s rostoucí dávkou a v otevřené nerandomizované studii fáze II, 84 pacientů (výhradně ze studie fáze II) bylo nově diagnostikovaných s CML-CP a 46 pacientů (17 ze studie fáze I a 29 ze studie fáze II) bylo rezistentních či intolerantních k předchozí léčbě imatinibem. Devadesát sedm ze 130 pediatrických pacientů s CML-CP bylo léčeno dasatinibem ve formě tablet v dávce 60 mg/m² jednou denně (s maximální dávkou 100 mg jednou denně u pacientů s velkou plochou povrchu těla (BSA = body surface area)). Pacienti byli léčeni až do progresu onemocnění nebo výskytu nepříjemné toxicity.

Klíčové cílové parametry účinnosti byly: kompletní cytogenetická odpověď (CCyR), velká cytogenetická odpověď (MCyR) a velká molekulární odpověď (MMR). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15: Účinnost dasatinibu u pediatrických pacientů s CML-CP Kumulativní odpověď v průběhu minimální doby 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)
Dřívější léčba imatinibem (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)
Dřívější léčba imatinibem (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)
Dřívější léčba imatinibem (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 pediatrické studie fáze II s nově diagnostikovanou CML-CP, kteří užívali perorální tablety.

^b Pacienti z pediatrických studií fáze I a fáze II s CML-CP rezistentní či intolerantní k imatinibu, kteří užívali perorální tablety.

V pediatrické studii fáze I po uplynutí minimální doby 7 let následného sledování u 17 pacientů s CML-CP rezistentní či intolerantní k imatinibu byl medián doby trvání PFS 53,6 měsíce a výskyt OS byl 82,4 %.

V pediatrické studii fáze II u pacientů, kteří užívali tablety, byl ve skupině 51 pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP 24měsíční výskyt PFS 94,0 % (82,6; 98,0) a 81,7 % (61,4; 92,0) u 29 pacientů s CML-CP rezistentní/intolerantní k imatinibu. Po uplynutí doby 24 měsíců následného sledování bylo OS u nově diagnostikovaných pacientů 100 % a u pacientů rezistentních či intolerantních k imatinibu 96,6 %.

V pediatrické studii fáze II byla u 1 nově diagnostikovaného pacienta a 2 rezistentních či intolerantních k imatinibu pozorována progrese do blastické fáze CML.

Bylo zaznamenáno 33 nově diagnostikovaných pediatrických pacientů s CML-CP, kteří dostávali dasatinib ve formě prášku pro perorální suspenzi v dávce 72 mg/m². Tato dávka představuje o 30 % nižší expozici v porovnání s doporučenou dávkou. U těchto pacientů byl výskyt CCyR a MMR následující – CCyR: 87,9 % [95% CI: (71,8–96,6)] a MMR: 45,5 % [95% CI: (28,1–63,6)] po 12 měsících léčby.

U pediatrických pacientů s CML-CP léčených dasatinibem dříve vystavených imatinibu byly na konci léčby zjištěny tyto mutace: T315A, E255K a F317L. Mutace E255K a F317L však byly také zjištěny před zahájením léčby. U nově diagnostikovaných pacientů s CML-CP nebyly na konci léčby zjištěny žádné mutace.

Pediatrickí pacienti s ALL

Účinnost dasatinibu v kombinaci s chemoterapií byla hodnocena v pívotní studii u pediatrických pacientů starších jednoho roku s nově diagnostikovanou Ph+ ALL.

V této multicentrické studii s tzv. historickou kontrolou fáze II s dasatinibem přidávaným ke standardní chemoterapii u 106 pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ ALL, z nichž 104 pacientů mělo potvrzenou Ph+ ALL, dostávalo dasatinib v denní dávce 60 mg/m² v režimu kontinuálního dávkování po dobu až 24 měsíců v kombinaci s chemoterapií. Osmdesát dva pacientů dostávalo výhradně dasatinib ve formě tablet a 24 pacientům byl alespoň jednou podán ve formě prášku pro perorální suspenzi, z nichž 8 byl podáván výhradně dasatinib ve formě prášku pro perorální suspenzi. Základní režim chemoterapie byl ten stejný, který byl použit ve studii AIEOP-BFM ALL 2000 (protokol standardní vícesložkové chemoterapie). Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo 3leté přežití bez příhody, což odpovídalo míře výskytu 65,5 % (55,5; 73,7).

Výskyt negativy minimálního reziduálního onemocnění (MRD) stanovený pomocí přestavby Ig/TCR byl 71,7 % na konci konsolidační léčby u všech léčených pacientů. Když byl tento výskyt založen na 85 pacientech s hodnotitelným stanovením Ig/TCR, odhad činil 89,4 %. Výskyt negativy MRD byl na základě měření pomocí průtokové cytometrie na konci indukční léčby 66,0 % a na konci konsolidační léčby 84,0 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

Po perorálním podání pacientovi se dasatinib rychle absorbuje a maximální koncentrace dosahuje za 0,5–3 hodiny. Po perorálním podání dochází ke zvýšení průměrné expozice (AUC_t) přibližně přímo úměrně zvýšení dávky, a to v rozsahu od 25 mg do 120 mg dvakrát denně. Celkový průměrný terminální poločas dasatinibu u pacientů je přibližně 5–6 hodin.

Údaje získané od zdravých subjektů po podání jednorázové dávky 100 mg dasatinibu 30 minut po jídle s vysokým obsahem tuků značily zvýšení průměrné hodnoty AUC dasatinibu o 14 %. Jídlo s nízkým obsahem tuků podané 30 minut před užitím dasatinibu mělo za následek zvýšení průměrné hodnoty AUC dasatinibu o 21 %. Pozorovaný vliv jídla nepředstavuje klinicky významné změny v expozici.

Distribuce

U pacientů má dasatinib velký zdánlivý distribuční objem (2 505 l), variační koeficient (CV% 93 %) značí, že se tento léčivý přípravek extenzivně distribuuje do extravaskulárního prostoru. Na základě experimentů *in vitro* vazba dasatinibu na plazmatické bílkoviny byla při jeho klinicky relevantních koncentracích přibližně 96 %.

Biotransformace

Dasatinib se u člověka extenzivně metabolizuje za účasti mnoha enzymů, jež se podílí na vzniku metabolitů. U zdravých subjektů, kterým bylo podáno 100 mg dasatinibu značeného [¹⁴C], představoval nezměněný dasatinib 29 % cirkulující radioaktivity v plazmě. Plazmatická koncentrace a měřená aktivita *in vitro* ukazují, že metabolity dasatinibu pravděpodobně nemají velkou roli v pozorované farmakologii přípravku. CYP3A4 je hlavním enzymem odpovědným za metabolismus dasatinibu.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas dasatinibu je 3 až 5 hodin. Průměrná zdánlivá perorální clearance je 363,8 l/h (CV% 81,3 %).

Vylučování probíhá převážně stolicí, většinou ve formě metabolitů. Po jednorázové perorální dávce dasatinibu značeného [¹⁴C] se přibližně 89 % dávky vyloučilo do 10 dnů, přičemž 4 % radioaktivity se objevily v moči a 85 % radioaktivity se objevilo ve stolici. Nezměněný dasatinib představoval 0,1 % dávky v moči a 19 % dávky ve stolici, přičemž zbývající podíl dávky byl ve formě metabolitů.

Porucha jater a ledvin

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku jednorázové dávky dasatinibu byl hodnocen u 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, kteří dostávali dávku 50 mg, a u 5 pacientů s těžkou poruchou funkce jater, kteří dostávali dávku 20 mg, v porovnání s přiřazenou skupinou zdravých subjektů, kteří dostávali dasatinib v dávce 70 mg. Průměrná hodnota $C_{\max}$ a AUC dasatinibu upravená na dávku 70 mg byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater snížena o 47 % v porovnání se subjekty s normální funkcí jater, u kterých byla snížena o 8 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla průměrná hodnota $C_{\max}$ a AUC upravená na dávku 70 mg snížena o 43 % v porovnání se subjekty s normální funkcí jater, u kterých byla snížena o 28 % (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 tumory (72 jej dostávalo ve formě tablet a 32 ve formě prášku pro perorální suspenzi).

V pediatrické studii farmakokinetiky se expozice dasatinibu v normalizované dávce ($C_{\text{prům}}$, C_{min} a C_{max}) jeví podobná jako u 21 pacientů s CP-CML a 16 pacientů s Ph+ ALL.

Farmakokinetika dasatinibu ve formě tablet byla hodnocena u 72 pediatrických pacientů s relabující či refrakterní leukemií nebo solidními tumory při perorálních dávkách v rozmezí od 60 do 120 mg/m² jednou denně a od 50 do 110 mg/m² dvakrát denně. Údaje, které byly poolovány ze dvou studií, ukázaly, že dasatinib byl rychle absorbován. Průměrná hodnota $T_{\max}$ byla pozorována v rozmezí 0,5 až 6 hodin a průměrný poločas byl v rozmezí od 2 do 5 hodin, a to ve všech úrovních dávek a ve všech věkových skupinách. Farmakokinetika dasatinibu ukázala proporcionalitu dávky k dávce související se zvýšením expozice pozorované u pediatrických pacientů. Mezi dětmi a dospívajícími nebyl ve farmakokinetice dasatinibu žádný významný rozdíl. Geometrické průměry $C_{\max}$, $AUC_{(0-T)}$ a $AUC_{(INF)}$ po podání dasatinibu v normalizované dávce se zdály být mezi dětmi a dospívajícími podobné, a to v různých úrovních dávek. Modelová simulace populační farmakokinetiky předpokládala, že doporučené dávkování závislé na tělesné hmotnosti popsané pro formu tablet v bodu 4.2 poskytne podobnou expozici jako v případě podání tablety v dávce 60 mg/m². Tyto údaje je třeba vzít v úvahu, 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* na myších, potkanech, opicích a králících.

Primární toxicita se vyskytla v gastrointestinálním, hematopoetickém a lymfatickém systému. Gastrointestinální toxicita představovala u potkanů a opic dávku limitující toxicitu, neboť střeva byla společným cílovým orgánem. U potkanů bylo minimální až mírné snížení hodnot v parametrech erytrocytů doprovázeno změnami v kostní dřeni; podobné změny se s nižší incidencí vyskytly 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.

Změny v renální funkci u opic léčených po dobu až 9 měsíců byly omezeny na zvýšenou mineralizaci ledvin. Ve studii na opicích, jimž byla podána akutní jednorázová perorální dávka, byly pozorovány kožní hemoragie, které však nebyly pozorovány ve studiích s podáním opakovaných dávek u opic ani potkanů. U potkanů dasatinib inhiboval agregaci trombocytů *in vitro* a prodlužoval dobu kožní hemoragie *in vivo*, avšak nevyvolával spontánní krvácení.

Aktivita dasatinibu *in vitro* při analýze hERG a Purkyňových vláken naznačuje možnost prodloužení trvání srdeční ventrikulární repolarizace (interval QT). Ve studii *in vivo* s jednorázovou dávkou u opic při vědomí za použití telemetrického měření však nebyly zjištěny žádné změny intervalu QT ani tvaru křivky EKG.

Dasatinib nebyl mutagenní při stanoveních bakteriálních buněk *in vitro* (Amesův test) ani genotoxický v mikronukleární studii *in vivo* na potkanech. Dasatinib byl klastogenní *in vitro* pro dělící se ovariální buňky čínského křečírka (CHO).

V konvenční studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů dasatinib neměl vliv na samčí ani samičí fertilitu, ale při dávkách přibližujících se klinickým expozicím u člověka indukoval embryoletalitu. Ve studiích embryofetálního vývoje dasatinib rovněž indukoval embryoletalitu spolu se zmenšením velikosti vrhu u potkanů a stejně tak se změnami fetálního skeletu u potkanů a 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 myši dasatinib indukoval imunosupresi, která byla závislá na dávce a kterou bylo možné úspěšně zvládat snížením dávky a/nebo změnami v režimu dávkování. Dasatinib vykazoval fototoxický potenciál v testu fototoxicity vychytávání neutrální červeně na myších fibroblastech *in vitro*. V testech *in vivo* po jednorázovém perorálním podání samicím myši bez srsti nebyl dasatinib shledán fototoxickým při expozicích až do výše trojnásobku expozice u člověka po podání doporučené terapeutické dávky (na základě hodnoty AUC).

Ve dvouleté studii kancerogenity byly potkanům podávány perorální dávky dasatinibu 0,3 mg/kg/den, 1 mg/kg/den a 3 mg/kg/den. Po podávání nejvyšší dávky dosáhla plazmatická expozice (AUC) hodnoty obecně srovnatelné s expozicí u člověka při doporučeném rozsahu úvodních dávek od 100 mg do 140 mg denně. V děloze a na děložním čípku samic léčených vysokými dávkami byl zaznamenán statisticky významný zvýšený výskyt dlaždicobuněčného karcinomu a zároveň papilomů a u samců léčených nízkými dávkami byl zaznamenán statisticky významný zvýšený výskyt adenomu prostaty. Význam těchto nálezů ze studie kancerogenity u potkanů není pro člověka znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
HyprolózaMagnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Oxid titaničitý
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

oPA/Al/PVC/Al blistry.

HDPE obal s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem.

Dasatinib Viatris 20 mg, 50 mg a 70 mg potahované tablety

Krabičky obsahující 56 nebo 60 potahovaných tablet v blistrech nebo 56 x 1 nebo 60 x 1 potahovanou tabletu v jednodávkových blistrech.

Krabičky obsahující obaly s 60 potahovanými tabletami.

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 expozici zdravotnických pracovníků léčivé látky. Pro správnou likvidaci tablet, které jsou neúmyslně rozdrceny nebo rozlomeny, se doporučuje používat 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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Dasatinib Viatris 20 mg potahované tablety: 44/451/18-C

Dasatinib Viatris 50 mg potahované tablety: 44/452/18-C

Dasatinib Viatris 70 mg potahované tablety: 44/453/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 5. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 1. 2024