

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SPRYCEL 10 mg/ml prášek pro perorální suspenzi

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička prášku pro perorální suspenzi obsahuje dasatinibum 990 mg (jako dasatinibum monohydricum).

Po rozpuštění obsahuje jedna lahvička 99 ml perorální suspenze. Jeden ml perorální suspenze obsahuje dasatinibum 10 mg (jako dasatinibum monohydricum).

### Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml perorální suspenze obsahuje přibližně 291 mg sacharosy; 2,1 mg sodíku; 0,25 mg natrium-benzoátu; 0,25 mg kyseliny benzoové; 0,017 mg benzylalkoholu a <10 ppm oxidu siřičitého (E220).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi.  
Bílý až téměř bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

SPRYCEL je indikován k léčbě pediatrických pacientů s:

- nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myelogenní leukémií v chronické fázi (Ph+ CML-CP) nebo Ph+ CML-CP s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě včetně imatinibu.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

#### Dávkování

Dávkování se stanoví dle tělesné hmotnosti (viz tabulka 1). Dasatinib se podává perorálně jednou denně ve formě přípravku SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi nebo potahované tablety (viz Souhrn údajů o přípravku SPRYCEL potahované tablety). 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 je doporučeno na základě individuální odpovědi pacienta na léčbu a její snášenlivosti. S léčbou přípravkem SPRYCEL u dětí mladších než 1 rok nejsou zkušenosti.

SPRYCEL potahované tablety a SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi nejsou bioekvivalentní. Pacienti, kteří jsou schopni polykat tablety a kteří mohou přejít z formy SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi na SPRYCEL tablety nebo pacienti, kteří nejsou schopni polykat tablety a kteří chtějí přejít z

tablet na perorální suspenzi, mohou tak učinit za předpokladu, že budou dodržena doporučení pro správné dávkování.

Doporučená zahajovací denní dávka přípravku SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi u pediatrických pacientů a dospělých pacientů, kteří nemohou polykat tablety, je uvedena v tabulce 1.

**Tabulka 1:** **Dávkování přípravku SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi u pacientů s Ph+ CML CP (10 mg/ml suspenze po rozpuštění)**

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Denní dávka, ml (mg)</b>
5 až méně než 10 kg	4 ml (40 mg)
10 až méně než 20 kg	6 ml (60 mg)
20 až méně než 30 kg	9 ml (90 mg)
30 až méně než 45 kg	10,5 ml (105 mg)
alespoň 45 kg	12 ml (120 mg)

Při použití prášku pro perorální suspenzi u dospělých pacientů v akcelerované, myeloidní nebo lymfoidní blastické fázi (pokročilé stadium) CML nebo Ph+ ALL nebylo dávkování stanoveno.

#### Délka léčby

V klinických studiích léčba přípravkem SPRYCEL u dospělých a pediatrických pacientů trvala do progresu nemoci 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.

Aby se dosáhlo doporučené dávky, je SPRYCEL dostupný jako potahované tablety o síle 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg a 140 mg a jako prášek pro perorální suspenzi (10 mg/ml suspenze po rozpuštění). Zvýšení či snížení dávky je doporučeno na základě odpovědi pacienta na léčbu a její snášenlivosti.

#### Zvyšování dávky

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

**Tabulka 2:** **Zvyšování dávky u pacientů s Ph+ CML-CP**

	<b>Dávka (maximální denní dávka)</b>	
	<b>Zahajovací dávka</b>	<b>Zvyšování</b>
<b>Prášek pro perorální suspenzi</b>	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)
	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)

#### 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 jsou uvedeny v tabulce 3.

**Tabulka 3: Úprava dávkování při neutropenii a trombocytopenii u pacientů s Ph+ CML-CP**

	Dávka (maximální denní dávka)		
	Původní zahajovací dávka	Snížení dávky o jednu úroveň	Snížení dávky o dvě úrovně
1. Jestliže cytopenie trvá více než 3 týdny, zkontrolujte, zda cytopenie souvisí s leukémií (aspirace kostní dřeně nebo biopsie).	<b>Prášek pro perorální suspenzi</b> 4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)	2 ml (20 mg)
2. Jestliže cytopenie nesouvisí s leukémií, přerušete léčbu, dokud ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 75 \times 10^9/l$ , a poté obnovte léčbu původní zahajovací či sníženou dávkou.	6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)	4 ml (40 mg)
	9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)	6 ml (60 mg)
	10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
	12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)	8 ml (80 mg)
3. Jestliže se opět objeví cytopenie, zopakujte aspiraci/biopsii a obnovte léčbu sníženou dávkou.			

ANC: absolutní počet neutrofilů

Pokud se u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP objeví během kompletní hematologické odpovědi (CHR) neutropenie nebo trombocytopenie stupně  $\geq 3$ , léčba přípravkem SPRYCEL se má přerušit, a poté může být obnovena ve snížené dávce. Dočasné snížení dávky kvůli cytopenii středního stupně a odpovědi na léčbu se má provést podle potřeby.

#### *Nehematologické nežádoucí účinky*

Jestliže se při podávání dasatinibu vyvinou středně těžké nehematologické nežádoucí účinky stupně 2, má se do jejich zvládnutí nebo k návratu do výchozího stavu léčba přerušit. Pokud jde o první výskyt, má se pokračovat ve stejné dávce, pokud jde o opakující se nežádoucí účinky, má se dávka snížit. Jestliže se při podávání dasatinibu vyvinou těžké nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4, musí být do jejich zvládnutí léčba přerušena. Poté může být podle potřeby obnovena sníženou dávkou v závislosti na závažnosti původního nežádoucího účinku. U pediatrických pacientů CML-CP s nehematologickými nežádoucími účinky; je třeba dodržovat doporučení pro snížení dávky pro výše popsané hematologické nežádoucí účinky.

#### Pleurální výpotek

Jestliže je diagnostikován pleurální výpotek, má se léčba dasatinibem přerušit, dokud nedojde k vymizení příznaků nebo se stav pacienta nevrátí do výchozího stavu. Jestliže se epizoda nezlepší přibližně během jednoho týdne, mají se zvážít diuretika, kortikosteroidy nebo obě skupiny současně (viz body 4.4 a 4.8). Po vyřešení první příhody se má pokračovat v podávání stejné dávky dasatinibu. Po vyřešení opakované příhody se má pokračovat v podávání dávky dasatinibu snížené o jeden stupeň. Po vyřešení závažné příhody (stupeň 3 nebo 4) může být léčba obnovena ve snížené dávce odpovídající závažnosti nežádoucího účinku.

#### Zvláštní populace

##### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku SPRYCEL u dětí do 1 roku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

##### Starší pacienti

U těchto pacientů nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní farmakokinetické rozdíly v závislosti na věku. U starších pacientů není nutné žádné zvláštní dávkování.

##### Porucha funkce jater

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

##### Porucha funkce ledvin

Nebyly prováděny žádné klinické studie s přípravkem SPRYCEL 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 z klinických studií u pacientů s chronickou fází CML s rezistencí či intolerancí na předchozí léčbu s 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 tělesné clearance.

##### Způsob podání

SPRYCEL se musí podávat perorálně. Může být podáván s jídlem nebo bez jídla a má se užívat pravidelně buď ráno nebo večer. Perorální suspenze se nemá užívat s grapefruem nebo grapefruitovým džusem (viz bod 4.5). Rozpuštěná perorální suspenze může být dále smíchaná s mlékem, jogurtem, jablečným džusem nebo jablečným pyré.

Pro podrobnější informace o přípravě a podávání tohoto léčivého přípravku a pokyny pro užívání viz bod 6.6.

Pacienti nebo pečovatelé mají být poučeni, aby se řídili ‘Pokyny pro rozpuštění prášku pro perorální suspenzi’ a ‘Pokyny pro podávání přípravku pacientovi’ na konci příbalové informace.

### **4.3 Kontraindikace**

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

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Klinicky relevantní interakce

Dasatinib je substrát a inhibitor cytochromu P450 (CYP) 3A4. Proto existuje možnost interakce 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 silných inhibitorů CYP3A4 (viz bod 4.5).

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

Souběžné užívání dasatinibu a substrátu CYP3A4 může zvýšit expozici substrátu CYP3A4. Proto je nutná opatrnost, pokud se dasatinib podává současně se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, jako je astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, chinidin, bepridil nebo ergotové 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 nebo 2 hodiny po podání dasatinibu (viz bod 4.5).

### Zvláštní populace

Dle zjištění farmakokinetické studie jednorázového podávání mohou pacienti s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater dostávat doporučenou zahajovací dávku (viz bod 5.2). Vzhledem k omezením této klinické studie se při podávání dasatinibu pacientům s poruchou funkce jater doporučuje opatrnost.

### Důležité nežádoucí reakce

#### Myelosuprese

Léčba dasatinibem je spojena s anemií, neutropenií a trombocytopenií. Jejich výskyt nastává dříve a je častější u pacientů v pokročilé fázi CML nebo u pacientů s Ph+ ALL než u pacientů v chronické fázi CML. Po dobu prvních dvou měsíců je třeba provádět každý týden kompletní krevní obraz u pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL, a poté jednou měsíčně nebo je-li to klinicky indikováno. U pacientů s chronickou fází CML je třeba provádět kompletní krevní obraz každý druhý týden po dobu 12 týdnů, poté každé 3 měsíce nebo je-li to klinicky indikováno. Myelosuprese je v zásadě reverzibilní a obvykle odezní po dočasném vysazení dasatinibu nebo po snížení dávky (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 přípravku SPRYCEL (n=304), se těžké krvácení do centrální nervové soustavy (CNS) vyskytlo u 1 % pacientů. Jeden případ skončil fatálně a byl spojen s trombocytopenií stupně 4 dle kritérií CTC (Common Toxicity Criteria). Gastrointestinální krvácení stupně 3 nebo 4 se vyskytlo u 6 %

pacientů s pokročilou fází CML a obvykle vyžadovalo vysazení léčby a transfuze. Další typy krvácení stupně 3 nebo 4 se vyskytly u 2 % pacientů s pokročilou fází CML. Většina krvácivých nežádoucích účinků byla u těchto pacientů typicky spojena s trombocytopenií stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.8). Navíc *in vitro* a *in vivo* testy trombocytů naznačují, že léčba přípravkem SPRYCEL reverzibilně ovlivňuje jejich aktivaci.

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

#### Retence tekutin

Podávání dasatinibu je spojeno s retencí tekutin. Ve fázi III klinické studie u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML byla po minimálně 60 měsících dalšího sledování retence tekutin stupně 3 nebo 4 hlášena u 13 pacientů (5 %) ve skupině léčené dasatinibem a u 2 pacientů (1 %) ve skupině s imatinibem (viz bod 4.8). U všech pacientů s chronickou fází CML léčených přípravkem SPRYCEL se závažná retence tekutin vyskytla u 32 pacientů (6 %), kteří byli léčeni doporučenou dávkou přípravku SPRYCEL (n=548). V klinických studiích u pacientů s pokročilou fází CML léčených přípravkem SPRYCEL v doporučené dávce (n=304) byla retence tekutin stupně 3 nebo 4 hlášena u 8 % pacientů, včetně pleurálního a perikardiálního výpotku stupně 3 nebo 4 hlášeného u 7 %, respektive 1 % pacientů. U těchto pacientů byly hlášeny plicní edém stupně 3 nebo 4 a plicní hypertenze u 1 % pacientů.

Pacientům, u nichž se vyvinou symptomy naznačující možnost pleurálního výpotku, jako je dušnost nebo suchý kašel, je třeba provést rentgen hrudníku. Závažný pleurální výpotek stupně 3 nebo 4 může vyžadovat torakocentézu a kyslíkovou terapii. Retence tekutin byla zvládnuta typicky podpůrnými léčebnými opatřeními, jakými jsou podávání diuretik a krátkodobé podávání steroidů (viz body 4.2 a 4.8). U pacientů ve věku 65 let a starších je pravděpodobnější výskyt pleurálního výpotku, dyspnoe, kašle, perikardiálního výpotku a městnavého srdečního selhání než u mladších jedinců, a proto mají být pečlivě sledováni.

#### Plicní arteriální hypertenze (PAH)

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

Před zahájením léčby dasatinibem se u pacientů musejí vyšetřit známky a příznaky přidruženého kardiopulmonálního onemocnění. U každého pacienta s přítomnými příznaky srdeční choroby má být provedena echokardiografie při zahájení léčby, a její provedení má být zváženo u pacientů s rizikovými faktory pro srdeční nebo plicní onemocnění. U pacientů, u nichž se objeví dyspnoe a únava po zahájení léčby, se mají vyšetřit časté etiologie zahrnující pleurální výpotek, plicní edém, anemii nebo plicní infiltraci. V souladu s doporučeními pro řešení nehematologických nežádoucích účinků (viz bod 4.2) může být dávka dasatinibu snížena nebo může být léčba v průběhu tohoto hodnocení přerušena. Pokud se nedospěje k objasnění, nebo pokud se stav nezlepší po snížení dávky nebo přerušení léčby, měla by se zvážet diagnóza PAH. Diagnostický přístup musí být v souladu s doporučenými postupy. Pokud se PAH potvrdí, musí být léčba dasatinibem trvale ukončena. Sledování se musí provádět v souladu s doporučenými postupy. Po ukončení terapie dasatinibem bylo u pacientů s PAH pozorováno zlepšení hemodynamických a klinických parametrů.

#### Prodloužení QT

Údaje *in vitro* naznačují, že dasatinib může prodloužovat srdeční ventrikulární repolarizaci (interval QT) (viz bod 5.3). V klinické studii fáze III s minimálním 60měsíčním sledováním měl z 258 pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi léčených dasatinibem a 258 pacientů léčených imatinibem v každé skupině 1 pacient (< 1 %) prodloužený QTc interval hlášený jako nežádoucí účinek. Ve skupině

pacientů léčených dasatinibem byl medián změny intervalu QTcF oproti výchozí hodnotě 3,0 msc ve srovnání se skupinou pacientů léčených imatinibem, ve které byla změna 8,2 msc. V každé skupině měl jeden pacient (< 1 %) QTcF > 500 msc. V klinických studiích fáze II u 865 pacientů s leukémií léčených dasatinibem byl medián změny intervalu QTc oproti výchozí hodnotě podle Fridericiovy metody (QTcF) 4 - 6 msc; horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro všechny průměrné změny oproti výchozí hodnotě byla < 7 msc (viz bod 4.8).

Z 2 182 pacientů s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě imatinibem léčených dasatinibem v klinických studiích bylo u 15 (1 %) pacientů hlášeno prodloužení QTc jako nežádoucí reakce. U 21 těchto pacientů (1 %) bylo QTcF > 500 msc.

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

#### Kardiální nežádoucí účinky

Dasatinib byl hodnocen v randomizované studii u 519 pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi, která zahrnovala pacienty s předchozím srdečním onemocněním. U pacientů užívajících dasatinib byly hlášeny srdeční nežádoucí účinky jako městnavé srdeční selhání/srdeční dysfunkce, perikardiální výpotek, arytmie, palpitace, prodloužení QT intervalu a infarkt myokardu (včetně fatálního). Kardiální nežádoucí účinky byly častěji hlášeny u pacientů s rizikovými faktory nebo se srdečním onemocněním v anamnéze. Pacienti s rizikovými faktory (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes) nebo se srdečním onemocněním v anamnéze (např. po perkutánní koronární intervenci, prokázanou koronární arteriální chorobou) mají být pečlivě sledováni kvůli klinickým známám a symptomům souvisejícím s poruchou srdeční funkce, jako je bolest na hrudi, dechová nedostatečnost a diaforéza.

Při výskytu těchto klinických známek nebo symptomů se lékařům doporučuje přerušit podávání dasatinibu a zvážit nutnost alternativní léčby specifické pro CML. Po zvládnutí těchto potíží má před znovuzahájením léčby dasatinibem následovat funkční zhodnocení. Dasatinib může být podán v původní dávce lehkých/středně těžkých nežádoucích účincích ( $\leq$  stupně 2) nebo ve snížené dávce po těžkých nežádoucích účincích ( $\geq$  stupně 3) (viz bod 4.2). Pacienti, kteří pokračují v léčbě, mají být pravidelně monitorováni.

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

#### Reaktivace hepatitidy B

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

Před zahájením léčby přípravkem SPRYCEL mají být pacienti vyšetřeni kvůli infekci HBV. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií hepatitidy B (včetně těch s aktivním onemocněním) a u pacientů, u kterých v průběhu léčby vyjde pozitivní test infekce HBV, je třeba se obrátit na odborníky na onemocnění jater a léčbu hepatitidy B. Nosiči HBV, kteří potřebují léčbu přípravkem SPRYCEL, mají být po celou dobu léčby a několik měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt známek a příznaků aktivní infekce HBV (viz bod 4.8).

#### Účinky na růst a vývoj u pediatrických pacientů

V pediatrických studiích přípravku SPRYCEL byly u pediatrických pacientů rezistentních/intolerantních na imatinib a u dosud neléčených pediatrických pacientů hlášeny po nejméně 2 letech léčby nežádoucí

účinky související s léčbou spojené s růstem a vývojem kostí u 6 (4,6%) pacientů, jeden z nich byl těžké intenzity (retardace růstu stupně 3). Těchto 6 případů zahrnovalo případy opožděného uzávěru epifýz, osteopenie, retardace růstu a gynekomastie (viz bod 5.1). Tyto výsledky je obtížné interpretovat v souvislosti s chronickými onemocněními, jako je CML, a vyžadují dlouhodobé sledování.

#### Pomocné látky

##### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,1 mg sodíku v jednom ml přípravku SPRYCEL perorální suspenze, což odpovídá 2,1% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

##### Sacharosa

SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi obsahuje přibližně 0,29 g/ml sacharosy po rozpuštění ve vodě. Při doporučeném pediatrickém dávkování přípravku SPRYCEL perorální suspenze obsahuje 1,17 gramů sacharosy v 40 mg dasatinibu a 4,37 gramů sacharosy ve 150 mg dasatinibu. To je třeba vzít v úvahu u pacientů s diabetes mellitus.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharoso-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Může být škodlivý pro zuby.

##### Kyselina benzoová a benzoáty

SPRYCEL obsahuje 0,25 mg kyseliny benzoové v jednom ml perorální suspenze a 0,25 mg natrium-benzoátu v jednom ml perorální suspenze.

Kyselina benzoová/sůl kyseliny benzoové mohou zhoršit žloutenku (zežloutnutí kůže o očí) u novorozenců (do 4 týdnů věku).

##### Benzylalkohol

SPRYCEL obsahuje 0,017 mg benzylalkoholu v jednom ml perorální suspenze.

Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.

U pacientů do 3 let monitorujte respirační příznaky.

SPRYCEL se nesmí během těhotenství podávat, pokud klinický stav ženy léčbu dasatinibem nevyžaduje (viz bod 4.6). Informujte pacientky, které jsou nebo mohou být těhotné, o možném riziku pro plod, jelikož dasatinib a pomocná látka benzylalkohol se mohou časem hromadit a způsobit metabolickou acidózu.

Používejte s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, protože benzylalkohol se může časem hromadit a způsobit metabolickou acidózu.

##### Oxid siřičitý (E220)

Vzácně může způsobovat těžké alergické reakce a bronchospasmus.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Léčivé látky, které mohou zvyšovat koncentraci dasatinibu v plazmě

Studie *in vitro* ukazují, že dasatinib je substrátem CYP3A4. Souběžné užití dasatinibu a léčivých přípravků nebo látek, které jsou silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefruitový džus), může zvýšit koncentraci dasatinibu. Proto se u pacientů léčených dasatinibem nedoporučuje systémové podávání silných inhibitorů CYP3A4.



Na základě experimentů *in vitro* je v klinicky relevantních koncentracích vazba dasatinibu na bílkoviny v plazmě zhruba 96 %. Nebyly provedeny žádné klinické studie hodnotící interakce dasatinibu s jinými léčivými přípravky vázícími se na bílkoviny. Potenciál pro vytěsnění a jeho klinický význam není znám.

#### Léčivé látky, které mohou snižovat koncentraci dasatinibu v plazmě

Když byl dasatinib podán po 8 denních dávkách 600 mg rifampicinu, silného induktoru CYP3A4 podávaného vždy večer, AUC dasatinibu se snížila o 82 %. Jiné léčivé přípravky, které indukují aktivitu enzymu CYP3A4 (např. dexamethason, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo rostlinné přípravky obsahující *Hypericum perforatum* neboli třezalku tečkovanou), mohou také zvyšovat metabolismus a snižovat koncentraci dasatinibu v plazmě. U pacientů, u nichž je indikován rifampicin nebo jiné induktory CYP3A4, je třeba použít alternativní léčivé přípravky s menším indukčním potenciálem tohoto enzymu.

#### Antagonisté histaminu-2 a inhibitory protonové pumpy

Dlouhodobé potlačování sekrece žaludeční kyseliny pomocí antagonistů  $H_2$  nebo inhibitorů protonové pumpy (např. famotidin a omeprazol) pravděpodobně snižuje koncentraci dasatinibu. Ve studii jednorázové dávky u zdravých subjektů snížilo podání famotidinu 10 hodin před jednorázovou dávkou přípravku SPRYCEL koncentraci dasatinibu o 61 %. Ve studii na 14 zdravých jedincích došlo po podání jednorázové dávky 100 mg přípravku SPRYCEL, kterému 22 hodin předtím předcházelo 4denní podávání 40 mg omeprazolu v rovnovážném stavu, k poklesu hodnoty AUC dasatinibu o 43 % a  $C_{max}$  dasatinibu o 42 %. U pacientů léčených přípravkem SPRYCEL je třeba zvážit použití antacid místo antagonistů  $H_2$  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 přípravkem SPRYCEL snížilo AUC u jednorázové dávky přípravku SPRYCEL o 55 % a  $C_{max}$  o 58 %. Když však byla antacida podána 2 hodiny před jednorázovou dávkou přípravku SPRYCEL, v koncentraci dasatinibu nebyly pozorovány žádné relevantní změny. Antacida tedy mohou být podávána do 2 hodin před nebo 2 hodiny po podání přípravku SPRYCEL (viz bod 4.4).

#### Léčivé látky, jejichž plazmatickou koncentraci může dasatinib měnit

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

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

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

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).

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

#### Kojení

Informace o vylučování dasatinibu do lidského či zvířecího mateřského mléka jsou nedostatečné/omezené. Fyzikálně-chemické a dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje o dasatinibu ukazují, že se dasatinib vylučuje do mateřského mléka a že nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. V průběhu léčby přípravkem SPRYCEL se má kojení ukončit.

Těhotné nebo kojící ženy se mají vyvarovat expozici přípravku SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi.

#### Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyla fertilita samců a samic potkanů ovlivněna léčbou dasatinibem (viz bod 5.3). Lékaři a další poskytovatelé zdravotní péče mají informovat pacienty-muže vhodného věku o možných účincích přípravku SPRYCEL na fertilitu, a toto poradenství může zahrnovat posouzení uchování spermatu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek SPRYCEL má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba upozornit, že se u nich v průběhu léčby dasatinibem mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou například závratě nebo rozmazané vidění. Proto se při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů doporučuje opatrnost.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Níže uvedené údaje odrážejí expozici přípravku SPRYCEL 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 nebo 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 měsíců (rozsah 0 až 93,2 měsíců). V randomizované studii u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML byl medián léčby přibližně 60 měsíců. U 1 618 pacientů s chronickou fází CML byl medián léčby 20 měsíců (rozsah 0–92,9 měsíců). U 1 094 dospělých pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL byl medián léčby 6,2 měsíců (rozsah 0,1–99,6 měsíců). U 188 pacientů v pediatrických studiích byl medián léčby 26,3 měsíců (rozsahu 0 až 99,6 měsíců). V podskupině 130 pediatrických pacientů v chronické fázi CML léčených přípravkem SPRYCEL byl medián léčby 42,3 měsíců (rozsah 0,1 až 99,6 měsíců).

U většiny pacientů léčených přípravkem SPRYCEL se po určité době objevily nežádoucí účinky. V celkové populaci 2 712 pacientů léčených přípravkem SPRYCEL byla léčba kvůli nežádoucím účinkům ukončena u 520 pacientů (19 %).

Celkový bezpečnostní profil přípravku SPRYCEL u pediatrické populace byl podobný profilu dospělé populace bez ohledu na lékovou formu, s výjimkou výskytu nehlášeného perikardiálního výpotku, pleurálního výpotku, plicního edému nebo plicní hypertenze u pediatrické populace. Ze 130 pediatrických pacientů s CML-CP léčených přípravkem SPRYCEL byly u 2 (1,5%) zaznamenány nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby.

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V klinických studiích a po uvedení přípravku SPRYCEL na trh byly u pacientů hlášeny následující nežádoucí účinky, kromě laboratorních abnormalit (tabulka 4). Tyto účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); není známo (z dostupných postmarketingových údajů nelze určit).

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

**Tabulka 4      Tabulkový přehled nežádoucích účinků**

<b>Infekce a infestace</b>	
<i>Velmi časté</i>	infekce (včetně bakteriální, virové, mykotické, nespecifikované)
<i>Časté</i>	pneumonie (včetně bakteriálních, virových a mykotických), infekce/zánět horních cest dýchacích, infekce herpetickými viry (včetně cytomegaloviru - CMV), infekční enterokolitida, sepsa (včetně méně častých případů s fatálními následky)
<i>Není známo</i>	reaktivace hepatitidy B
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
<i>Velmi časté</i>	myelosuprese (včetně anemie, neutropenie, trombocytopenie)
<i>Časté</i>	febrilní neutropenie
<i>Méně časté</i>	lymfadenopatie, lymfopenie
<i>Vzácné</i>	aplazie erytrocytů
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
<i>Méně časté</i>	hypersenzitivita (včetně erythema nodosum)
<i>Vzácné</i>	anafylaktický šok
<b>Endokrinní poruchy</b>	
<i>Méně časté</i>	hypotyreóza
<i>Vzácné</i>	hypertyreóza, tyreoiditida
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
<i>Časté</i>	poruchy chuti k jídlu <sup>a</sup> , hyperurikemie
<i>Méně časté</i>	syndrom nádorového rozpadu, dehydratace, hypoalbuminemie, hypercholesterolemie
<i>Vzácné</i>	diabetes mellitus
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
<i>Časté</i>	deprese, insomnie
<i>Méně časté</i>	úzkost, stav zmatenosti, afektivní labilita, snížení libida
<b>Poruchy nervového systému</b>	
<i>Velmi časté</i>	bolest hlavy
<i>Časté</i>	neuropatie (včetně periferní neuropatie), závratě, dysgeusie, somnolence
<i>Méně časté</i>	krvácení do CNS <sup>*b</sup> , synkopa, tremor, amnézie, porucha rovnováhy
<i>Vzácné</i>	cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, konvulze, optická neuritida, paralýza VII. hlavového nervu, demence, ataxie
<b>Poruchy oka</b>	
<i>Časté</i>	poruchy vidění (zahrnující porušené vidění, rozmazané vidění a sníženou ostrost vidění), suché oči
<i>Méně časté</i>	postižení zraku, konjunktivitida, fotofobie, zvýšené slzení
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
<i>Časté</i>	tinnitus
<i>Méně časté</i>	ztráta sluchu, vertigo
<b>Srdeční poruchy</b>	

<i>Časté</i>	městnavé srdeční selhání/srdeční dysfunkce* <sup>c</sup> , perikardiální výpotek*, arytmie (včetně tachykardie), palpitace
<i>Méně časté</i>	infarkt myokardu (včetně fatálních následků)*, prodloužený QT na elektrokardiogramu*, perikarditida, ventrikulární arytmie (včetně ventrikulární tachykardie), angina pectoris, kardiomegalie, abnormální T vlna na elektrokardiogramu, zvýšený troponin
<i>Vzácné</i>	cor pulmonale, myokarditida, akutní koronární syndrom, srdeční zástava, prodloužení PR intervalu na elektrokardiogramu, ischemická choroba srdeční, pleuroperikarditida
<i>Není známo</i>	fibrilace síní/síňový flutter
<b>Cévní poruchy</b>	
<i>Velmi časté</i>	krvácení* <sup>d</sup>
<i>Časté</i>	hypertenze, návaly horka
<i>Méně časté</i>	hypotenze, tromboflebitida, trombóza
<i>Vzácné</i>	hluboká žilní trombóza, embolie, livedo reticularis
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
<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
<i>Vzácné</i>	plicní embolie, syndrom akutní respirační tísně
<i>Není známo</i>	intersticiální plicní onemocnění
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
<i>Velmi časté</i>	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
<i>Časté</i>	gastrointestinální krvácení*, kolitida (včetně neutropenní kolitidy), gastritida, zánět sliznic (včetně mukozitidy/stomatitidy), dyspepsie, abdominální distenze, zácpa, onemocnění měkkých tkání v dutině ústní
<i>Méně časté</i>	pankreatitida (včetně akutní pankreatitidy), vřed v horním gastrointestinálním traktu, ezofagitida, ascites*, anální fisura, dysfagie, gastroezofageální refluxní choroba
<i>Vzácné</i>	gastroenteropatie se ztrátou bílkovin, ileus, anální píštěl
<i>Není známo</i>	fatální gastrointestinální krvácení*
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
<i>Méně časté</i>	hepatitida, cholecystitida, cholestáza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
<i>Velmi časté</i>	kožní vyrážka <sup>e</sup>
<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, poruchy nehtů, syndrom palmoplantární erytrodysestézie, porucha ochlupení
<i>Vzácné</i>	leukocytoklastická vaskulitida, kožní fibróza
<i>Není známo</i>	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>f</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
<i>Velmi časté</i>	muskuloskeletální bolest
<i>Časté</i>	artralgie, myalgie, svalová slabost, svalová ztuhlost, svalová křeč
<i>Méně časté</i>	rhabdomyolýza, osteonekróza, zánět svalů, tendinitida, artritida
<i>Vzácné</i>	opožděný uzávěr epifýz <sup>g</sup> , růstová retardace <sup>g</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
<i>Méně časté</i>	renální poškození (včetně renálního selhání), časté močení, proteinurie
<i>Není známo</i>	nefrotický syndrom

<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</b>	
<i>Vzácné</i>	potrat
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
<i>Méně časté</i>	gynekomastie, porucha menstruace
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
<i>Velmi časté</i>	periferní edém <sup>h</sup> , únava, pyrexie, edém obličeje <sup>i</sup>
<i>Časté</i>	astenie, bolest, bolest na hrudi, generalizovaný edém* <sup>j</sup> , zimnice
<i>Méně časté</i>	malátnost, jiný superficiální edém <sup>k</sup>
<i>Vzácné</i>	porucha chůze
<b>Vyšetření</b>	
<i>Časté</i>	úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti
<i>Méně časté</i>	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
<i>Časté</i>	kontuze

<sup>a</sup> Zahrnuje sníženou chuť k jídlu, předčasnou nasycenost, zvýšenou chuť k jídlu.

<sup>b</sup> Zahrnuje krvácení do centrální nerovnováhy soustavy, hematom mozku, krvácení do mozku, extradurální hematom, intrakraniální krvácení, hemoragická cévní mozková příhoda, subarachnoidální krvácení, subdurální hematom a subdurální krvácení.

<sup>c</sup> Zahrnuje zvýšený natriuretický peptid v mozku, ventrikulární dysfunkci, levostrannou ventrikulární dysfunkci, pravostrannou ventrikulární dysfunkci, srdeční selhání, akutní srdeční selhání, chronické srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, kardiomyopatii, městnavou kardiomyopatii, diastolickou dysfunkci, sníženou ejekční frakci a ventrikulární selhání, levostranné ventrikulární selhání, pravostranné ventrikulární selhání a ventrikulární hypokinezu.

<sup>d</sup> Nezahrnuje gastrointestinální krvácení a krvácení do CNS; tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny v třídě gastrointestinálních poruch a poruch nervového systému.

<sup>e</sup> Zahrnuje vyrážku po podání léku, erytém, multiformní erytém, erytrózu, exfoliativní vyrážku, generalizovaný erytém, genitální vyrážku, vyrážku z horka, milium, potničky, pustulózní psoriázu, vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku, pustulózní vyrážku, vezikulózní vyrážku, exfoliaci kůže, iritaci kůže, toxický kožní výsev, vezikulózní urtikarii a vaskulitickou vyrážku.

<sup>f</sup> Z postmarketingového sledování byly hlášeny jednotlivé případy Stevensova-Johnsonova syndromu. Nedalo se určit, zdali tyto mukokutánní nežádoucí účinky přímo souvisely s přípravkem SPRYCEL nebo s konkomitantním léčivým přípravkem.

<sup>g</sup> Četnost hlášená v pediatrických studiích jako častá.

<sup>h</sup> Edém závislý na gravitaci, lokalizovaný edém, periferní edém.

<sup>i</sup> Zahrnuje edém spojivek, oční edém, otok očí, edém očních víček, edém obličeje, edém rtů, makulózní edém, edém úst, orbitální edém, periorbitální edém, otok obličeje.

<sup>j</sup> Hyperhydratace, retence tekutin, gastrointestinální edém, generalizovaný edém, periferní edém, edém, edém způsobený onemocněním srdce, perirenální efuze, edém po výkonu, viscerální edém.

<sup>k</sup> Otok genitálu, edém místa incize, edém genitálu, edém penisu, otok penisu, edém skrota, kožní otok, otok varlete, vulvovaginální otok.

\* Další podrobnosti, viz bod "Popis vybraných nežádoucích účinků"

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Myelosuprese

Léčba přípravkem SPRYCEL se spojuje s anemií, neutropenií a trombocytopenií. Jejich výskyt nastane dříve a je častější u pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL než u pacientů v chronické fázi CML (viz bod 4.4).

### Krvácení

S lékem spojené nežádoucí účinky krvácení v rozsahu od petechií a epistaxe až po gastrointestinální krvácení stupně 3 nebo 4 nebo krvácení do CNS byly hlášeny u pacientů užívajících přípravek SPRYCEL (viz bod 4.4).

### Retence tekutin

Různé nežádoucí účinky, jako je pleurální výpotek, ascites, plicní edém a perikardiální výpotek s nebo bez superficiálního edému, mohou být společně označeny jako "retence tekutin". Ve studii nově diagnostikované chronické fáze CML byl po minimálním 60měsíčním sledování hlášen nežádoucí účinek retence tekutin spojený s užíváním dasatinibu včetně pleurálního výpotku (28 %), superficiálního edému

(14 %), plicní hypertenze (5 %), generalizovaného edému (4 %) a perikardiálního výpotku (4 %). Výskyt městnavého srdečního selhání/srdeční dysfunkce a plicního edému byl hlášen u < 2 % pacientů. Celkový výskyt pleurálního výpotku (všech stupňů) souvisejícího s léčbou 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. Opakující se pleurální výpotek související s léčbou dasatinibem mělo celkem 46 pacientů. Sedmnáct pacientů mělo 2 izolované nežádoucí účinky, 6 mělo 3 nežádoucí účinky, 18 mělo 4 až 8 nežádoucích účinků a 5 mělo > 8 epizod pleurálního výpotku.

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

Pleurální výpotek byl obvykle reverzibilní a byl zvládnut přerušением podávání přípravku SPRYCEL a použitím diuretik nebo zavedením dalších vhodných opatření podpůrné léčby (viz body 4.2 a 4.4). Mezi pacienty s pleurálním výpotkem (n=73), kteří byli léčeni dasatinibem, jich mělo 45 (62 %) přerušenu léčbu a 30 (41 %) pacientům byla snížena dávka. Navíc 34 (47 %) pacientům byla podávána diuretika, 23 (32 %) kortikosteroidy a 20 (27 %) pacientům byly podávány jak kortikosteroidy, tak diuretika. Devět (12 %) pacientů podstoupilo thorakotomii.

Šest % pacientů léčených dasatinibem ukončilo léčbu z důvodu výskytu pleurálního výpotku souvisejícího s léčbou.

Výskyt pleurálního výpotku nezhoršil u pacientů schopnost dosahovat odpovědi. Mezi pacienty s pleurálním výpotkem léčenými dasatinibem dosáhlo 96 % cCCyR, 82 % dosáhlo MMR a 50 % dosáhlo MR4.5 navzdory ukončení dávkování nebo upravení dávky.

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

#### Plicní arteriální hypertenze (PAH)

V souvislosti s vystavením dasatinibu byla hlášena PAH (prekapilární plicní arteriální hypertenze potvrzená pravostrannou srdeční katetrizací). V těchto případech byla PAH hlášena po zahájení léčby dasatinibem i během léčby trvající déle než 1 rok. Pacienti s PAH, o kterých bylo referováno během léčby dasatinibem, často užívali konkomitantní léčivé přípravky nebo trpěli, kromě základní malignity, dalšími onemocněními. U pacientů s PAH bylo po ukončení terapie dasatinibem pozorováno zlepšení hemodynamických a klinických parametrů.

#### Prodloužení QT

Ve fázi III studie u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML měl po minimálním 12měsíčním sledování 1 pacient (< 1 %) léčený přípravkem SPRYCEL QTcF > 500 msec (viz bod 4.4). Po minimálním 60měsíčním sledování nebyli hlášeni další pacienti, kteří by měli QTcF > 500 msec. V pěti klinických studiích fáze II u pacientů s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě imatinibem bylo před zahájením a během léčby opakovaně prováděno EKG v předem stanovených časových intervalech. Výsledky 865 pacientů užívajících přípravek SPRYCEL v dávce 70 mg dvakrát denně byly hodnoceny centrálně. Interval QT byl korigován podle srdeční frekvence pomocí Fridericiovy metody. Ve všech časových intervalech po užití dávky v den 8 byly průměrné změny oproti výchozí hodnotě intervalu QTcF 4–6 msec při související horní mezi 95 % intervalu spolehlivosti < 7 msec. Z 2 182 pacientů, kteří byli v klinických studiích léčení přípravkem SPRYCEL, bylo u 15 (1 %) pacientů hlášeno prodloužení QTc jako nežádoucí účinek. U 21 pacientů (1 %) se prodloužil QTcF na > 500 msec (viz bod 4.4).

#### Kardiální nežádoucí účinky

U pacientů s rizikovými faktory nebo se srdečním onemocněním v anamnéze mají být pečlivě monitorovány známky nebo symptomy srdeční dysfunkce, vyhodnoceny a vhodně léčeny (viz bod 4.4).

### Reaktivace hepatitidy B

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

Ve studii optimalizace dávkování fáze III u pacientů s CML v chronické fázi s rezistencí nebo intolerancí na předchozí léčbu imatinibem (medián trvání léčby 30 měsíců) byla incidence výskytu pleurálního výpotku a městnavého srdečního selhání/srdeční dysfunkce nižší u pacientů léčených přípravkem SPRYCEL v dávce 100 mg jednou denně, než u pacientů léčených přípravkem SPRYCEL v dávce 70 mg dvakrát denně. Také myelosuprese byla méně často hlášena v léčebné skupině při dávce 100 mg jednou denně (viz Abnormality laboratorních hodnot níže). Medián trvání léčby ve skupině 100 mg jednou denně byl 37 měsíců (rozmezí 1–91 měsíců). Celkový výskyt vybraných nežádoucích účinků, které byly hlášeny při doporučené zahajovací dávce 100 mg jednou denně, je uveden v tabulce 5a.

**Tabulka 5a: Vybrané nežádoucí účinky hlášené ve studii optimalizace dávkování fáze 3 (chronická fáze CML s intolerancí nebo rezistencí na imatinib)<sup>a</sup>**

	Minimální 2leté sledování		Minimální 5leté sledování		Minimální 7leté sledování	
	Všechny stupně	Stupně 3/4	Všechny stupně	Stupně 3/4	Všechny stupně	Stupně 3/4
<b>Preferovaný termín</b>	Procento (%) pacientů					
<b>Průjem</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Retence tekutin</b>	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
<b>Krvácení</b>	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinální krvácení	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Výsledky studie optimalizace dávkování fáze 3 hlášené u populace (n=165 při doporučené zahajovací dávce 100 mg jednou denně)

Ve studii fáze III optimalizace dávkování u pacientů s pokročilou fází CML a Ph+ ALL byl medián trvání léčby 14 měsíců u akcelerované fáze CML, 3 měsíce u myeloidní blastické fáze CML, 4 měsíce u lymfoidní blastické fáze CML a 3 měsíce u Ph+ ALL. Vybrané nežádoucí účinky, které byly hlášeny při doporučené zahajovací dávce 140 mg jednou denně jsou uvedeny v tabulce 5b. Rovněž byl studován léčebný režim 70 mg dvakrát denně. Režim 140 mg jednou denně prokázal srovnatelný profil účinku s režimem 70 mg dvakrát denně, ovšem příznivější bezpečnostní profil.

**Tabulka 5b: Vybrané nežádoucí účinky hlášené během studie optimalizace dávkování fáze III: Pokročilá fáze CML a Ph+ ALL<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Výsledky hlášené ze studie optimalizace dávkování fáze 3 u populace (n=304) při doporučené zahajovací dávce přípravku SPRYCEL 140 mg jednou denně ve 2letém sledování po skončení studie.

<sup>b</sup> Zahrnuje ventrikulární dysfunkci, srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, kardiomyopatii, městnavou kardiomyopatii, diastolickou dysfunkci, sníženou ejekční frakci a ventrikulární selhání.

#### Abnormality laboratorních hodnot

##### *Hematologie*

Ve studii fáze III s nově diagnostikovanou chronickou fází CML byly po minimálně 12měsíčním sledování u pacientů užívajících přípravek SPRYCEL hlášeny laboratorní abnormality stupně 3 nebo 4: neutropenie (21 %), trombocytopenie (19 %) a anemie (10 %). Celkový výskyt po minimálně 60měsíčním sledování byl 29 % u neutropenie, 22 % u trombocytopenie a 13 % u anemie.

U pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML užívajících přípravek SPRYCEL, u kterých se objevila myelosuprese stupně 3 nebo 4, se stav po minimálně 12měsíčním sledování zpravidla zlepšil po krátkém přerušení a/nebo po snížení dávky léku a permanentní přerušení léčby nastalo u 1,6 % pacientů. Po minimálně 60měsíčním sledování činil celkový výskyt trvalého přerušení z důvodu myelosuprese stupně 3 nebo 4 2,3 %.

U pacientů s CML s rezistencí či intolerancí na předchozí léčbu imatinibem byly cytopenie (trombocytopenie, neutropenie a anemie) pravidelným nálezem. Výskyt cytopenií však zcela zřejmě závisel také na stadiu nemoci. Frekvence hematologických abnormalit stupně 3 a 4 je uvedena v tabulce 6.



**Tabulka 6: Hematologické laboratorní abnormality stupně 3/4 dle CTC v klinických studiích u pacientů s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě imatinibem<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Výsledky hlášené ze studie optimalizace dávkování fáze 3 ve 2letém sledování.

<sup>b</sup> Výsledky studie CA180-034 při doporučené zahajovací dávce 100 mg jednou denně.

<sup>c</sup> Výsledky studie CA180-035 při doporučené zahajovací dávce 140 mg jednou denně.

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

Kumulativní výskyt cytopenie stupně 3 nebo 4 ve skupině pacientů léčených dávkou 100 mg jednou denně byly podobné po 2 a 5 letech včetně: neutropenie (35 % vs. 36 %), trombocytopenie (23 % vs. 24 %) a anemie (13 % vs. 13 %).

U pacientů, které postihla myelosuprese stupně 3 nebo 4, obvykle došlo po krátkém vysazení léku a/nebo snížení dávky ke zlepšení, přičemž k trvalému ukončení léčby bylo nutné přistoupit u 5 % pacientů.

Většina pacientů pokračovala v léčbě bez dalších známek myelosuprese.

#### Biochemie

Ve studii s nově diagnostikovanou chronickou fází CML byla po minimálně 12měsíčním sledování u 4 % pacientů užívajících přípravek SPRYCEL hlášena hypofosfatemie stupně 3 nebo 4, u  $\leq 1$  % pacientů bylo hlášeno zvýšení transamináz, kreatininu a bilirubinu stupně 3 nebo 4. Celkový výskyt po minimálně 60měsíčním sledování byl 7 % u hypofosfatemie stupně 3 nebo 4, 1 % zvýšení kreatininu a bilirubinu stupně 3 nebo 4 a zvýšení transamináz stupně 3 nebo 4 zůstalo na 1 %. Kvůli těmto biochemickým laboratorním parametrům nedošlo k žádnému přerušení léčby přípravkem SPRYCEL.

#### Dvouleté sledování

Zvýšení transamináz nebo bilirubinu stupně 3 nebo 4 bylo hlášeno u 1 % pacientů v chronické fázi CML (s rezistencí či intolerancí na imatinib), přičemž zvýšení těchto hodnot bylo hlášeno s vyšší četností 1 až 7 % u pacientů s pokročilou fází CML a Ph+ ALL. Obvykle to bylo léčeno snížením dávky nebo přerušением léčby. Ve fázi III studie optimalizace dávkování u chronické fáze CML bylo zvýšení transamináz nebo bilirubinu stupně 3 nebo 4 hlášeno u  $\leq 1$  % pacientů s podobně nízkou incidencí ve čtyřech léčebných skupinách. Ve fázi III studie optimalizace dávkování 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 přípravkem SPRYCEL, kteří měli normální výchozí hodnoty, došlo v určitém okamžiku v průběhu studie k přechodné hypokalcemii stupně 3 nebo 4. Obecně nebyl zjištěn žádný vztah mezi sníženou hladinou kalcia a klinickými symptomy. Pacienti, u nichž se vyvinula hypokalcemie stupně 3 nebo 4, se často zlepšili při perorální suplementaci kalcia. Hypokalcemie, hypokalemie a hypofosfatemie stupně 3 nebo 4 byly hlášeny u pacientů ve všech fázích CML, avšak se zvyšující se četností byly hlášeny u pacientů s myeloidní nebo lymfoidní blastickou fází CML a Ph+ ALL. Zvýšení kreatininu stupně 3 nebo 4 bylo hlášeno u  $< 1$  % pacientů v chronické fázi CML a častěji bylo hlášeno u 1 až 4 % pacientů v pokročilé fázi CML.

### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých. Četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí se předpokládá stejná jako u dospělých.

V pediatrických studiích CML byla míra laboratorních anomálií v souladu se známým profilem laboratorních parametrů u dospělých.

### Zvláštní populace

I když byl bezpečnostní profil přípravku SPRYCEL u starších pacientů obdobný tomu v populaci mladší, u pacientů ve věku  $\geq 65$  let byly častěji hlášeny nežádoucí účinky jako únava, pleurální výpotek, dyspnoe, kašel, slabší gastrointestinální krvácení a porucha chuti k jídlu a pravděpodobněji méně často hlášeny nežádoucí účinky jako břišní distenze, závrať, perikardiální výpotek, městnavé srdeční selhání a snížení tělesné hmotnosti, a proto mají být monitorováni pozorněji (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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

Zkušenost s předávkováním přípravku SPRYCEL během klinických studií je limitována na ojedinělé případy. Nejvyšší předávkování 280 mg za den po dobu jednoho týdne bylo hlášeno u dvou pacientů a u obou se objevil významně nízký počet trombocytů. Vzhledem k tomu, že dasatinib je spojený s myelosupresí stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.4), pacienti, kteří užijí vyšší než doporučenou dávku, mají být důkladně monitorováni kvůli myelosupresi a mají dostat vhodnou podpůrnou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkinázy, ATC kód: L01XE06

#### Farmakodynamika

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 PDGF $\beta$ . Dasatinib je silný subnanomolární inhibitor BCR-ABL kinázy s účinností při koncentraci 0,6–0,8 nM. Váže se jak na neaktivní, tak i na aktivní konformaci enzymu BCR-ABL.

#### Mechanismus účinku

*In vitro* je dasatinib účinný v liniích leukemických buněk představujících varianty nemoci citlivé i rezistentní na imatinib. Tyto neklinické studie ukazují, že dasatinib dokáže překonat rezistenci na imatinib vyplývající z BCR-ABL overexprese, doménových mutací BCR-ABL kinázy, aktivace alternativních signálních drah zahrnujících kinázy ze skupiny SRC (LYN, HCK) a overexpresi genu multilékové rezistence. Kromě toho dasatinib inhibuje kinázy ze skupiny SRC při subnanomolární koncentraci.

*In vivo* při separátních experimentech s použitím myších modelů CML zabránil dasatinib progresi chronické CML do blastické fáze a prodloužil přežití myši nesoucí buněčnou linii CML derivovanou od pacientů a rostoucí na různých místech včetně centrálního nervového systému.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studii fáze I byly pozorovány hematologické i cytogenetické odpovědi ve všech fázích CML a Ph+ ALL u prvních 84 pacientů, kteří byli léčeni a dále sledováni po dobu 27 měsíců. Odpovědi byly trvalé ve všech fázích CML i 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 nebo intolerantní k imatinibu. Jedna randomizovaná nekomparativní studie byla provedena u pacientů v chronické fázi, u nichž selhala počáteční léčba imatinibem v dávce 400 nebo 600 mg. Zahajovací dávka dasatinibu byla 70 mg dvakrát denně. Změny dávkování byly povoleny za účelem zlepšení účinku nebo řešení toxicity (viz bod 4.2).

Byly provedeny dvě randomizované otevřené klinické studie fáze III s cílem zhodnotit účinnost dasatinibu podávaného jednou denně ve srovnání s imatinibem podávaným dvakrát denně. Dále pak byla provedena jedna otevřená randomizovaná srovnávací studie fáze III u dospělých pacientů, kterým byla nově diagnostikována chronická fáze CML.

Účinnost dasatinibu je založena na četnosti hematologických a cytogenetických odpovědí. Stálost odpovědi a odhadovaná míra přežití poskytují další důkazy klinického prospěchu dasatinibu.

Ve studiích bylo celkem hodnoceno 2 712 pacientů, z nichž 23 % bylo ve věku  $\geq 65$  let a 5 % ve věku  $\geq 75$  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 SPRYCEL 100 mg jednou denně, nebo imatinib 400 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl výskyt potvrzené kompletní cytogenetické odpovědi (cCCyR) za 12 měsíců. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly dobu cCCyR (měření doby trvání odpovědi), dobu k dosažení cCCyR, výskyt velké molekulární odpovědi (MMR), dobu k dosažení MMR, přežití bez další progresse (PFS) a celkové přežití (OS). Ostatní relevantní výsledky účinnosti zahrnovaly výskyt CCyR a výskyt celkové molekulární odpovědi (CMR). Studie pokračuje.

Celkem 519 pacientů bylo randomizováno do léčené skupiny: 259 přípravkem SPRYCEL a 260 imatinibem. Základní charakteristiky obou skupin byly vyvážené s ohledem na věk (medián 46 let pro skupinu SPRYCEL, resp. 49 pro skupinu s imatinibem; s 10 %, resp. 11 % pacientů ve věku  $\geq 65$  let), pohlaví (ženy 44 %, resp. 37 %) a rasu (bělošská 51 %, resp. 55 %; asijská 43 %, resp. 37 %). Před zahájením léčby bylo v obou skupinách rozložení Hasfordova indexu obdobné (nízké riziko: 33 % ve skupině přípravku SPRYCEL, resp. 34 % ve skupině imatinib; střední riziko: 48 %, resp. 47 %; vysoké riziko 19 %, resp. 19 %).

Minimální doba sledování byla 12 měsíců, 85 % pacientů randomizovaných do skupiny přípravku SPRYCEL a 81 % ze skupiny imatinib bylo léčeno léčbou první volby. Přerušení léčby během 12 měsíců v důsledku progresse onemocnění nastalo u 3 % pacientů ze skupiny léčených přípravkem SPRYCEL a u 5 % pacientů léčených imatinibem.

Minimální doba sledování byla 60 měsíců, 60% pacientů randomizovaných do skupiny přípravku SPRYCEL a 63% ze skupiny imatinib bylo léčeno léčbou první volby. Přerušení léčby během 60 měsíců v důsledku progresse onemocnění nastalo u 11% pacientů ze skupiny léčených přípravkem SPRYCEL a u 14% pacientů léčených imatinibem.

Výsledky účinnosti znázorňuje tabulka 7. Statisticky významně větší část pacientů ve skupině přípravku SPRYCEL dosáhla potvrzené kompletní cytogenetické odpovědi (cCCyR) ve srovnání s pacienty ve skupině imatinibu během 12 měsíců léčby. Účinnost přípravku SPRYCEL byla konzistentní napříč různými podskupinami, které zahrnovaly rozdělení podle věku, pohlaví, Hasfordova indexu před zahájením léčby.

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti ze studie fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML**

	<b>SPRYCEL n= 259</b>	<b>imatinib n= 260</b>	<b>p-value</b>
<b>Odpověď (95% CI)</b>			
<b>Cytogenetická odpověď<sup>a</sup></b>			
<b>ve 12 měsících</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p< 0,007*
CCyR <sup>b</sup>	85,3% (80,4–89,4)	73,5% (67,7–78,7)	—
<b>ve 24 měsících</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3%	74,2%	—
CCyR <sup>b</sup>	87,3%	82,3%	—
<b>ve 36 měsících</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	77,3%	—
CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,5%	—
<b>ve 48 měsících</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	78,5%	—
CCyR <sup>b</sup>	87,6%	83,8%	—
<b>v 60 měsících</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83,0%	78,5%	—
CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,8%	—
<b>Velká molekulární odpověď<sup>c</sup></b>			
<b>12 měsíců</b>	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
<b>24 měsíců</b>	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	—
<b>36 měsíců</b>	69,1% (63,1–74,7)	56,2% (49,9–62,3)	—
<b>48 měsíců</b>	75,7% (70,0–80,8)	62,7% (56,5–68,6)	—
<b>60 měsíců</b>	76,4% (70,8–81,5)	64,2% (58,1–70,1)	p=0,0021
<b>Poměr rizika (Hazard Ratio=HR)</b>			
<b>ve 12 měsících (99.99% CI)</b>			
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
<b>ve 24 měsících (95% CI)</b>			
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)		—
<b>ve 36 měsících (95% CI)</b>			
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)		—
<b>ve 48 měsících (95% CI)</b>			
Doba k dosažení cCCyR	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)		—

	ve 60 měsících (95% CI)	
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

<sup>a</sup> Potvrzená kompletní cytogenetická odpověď (cCCyR) je definována jako odpověď zaznamenaná ve dvou po sobě jdoucích vyšetřeních (v rozmezí alespoň 28 dní).

<sup>b</sup> Kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) je založena na jednom cytogenetickém vyšetření kostní dřeně.

<sup>c</sup> Velká molekulární odpověď (v jakékoliv době) byla definována jako hladina transkriptů BCR-ABL  $\leq 0,1\%$  na mezinárodně uznávané škále stanovená metodou RQ-PCR ve vzorku periferní krve. Uvedeny jsou kumulativní výskyty reprezentující minimální sledování ke specifickému časovému ohraničení.

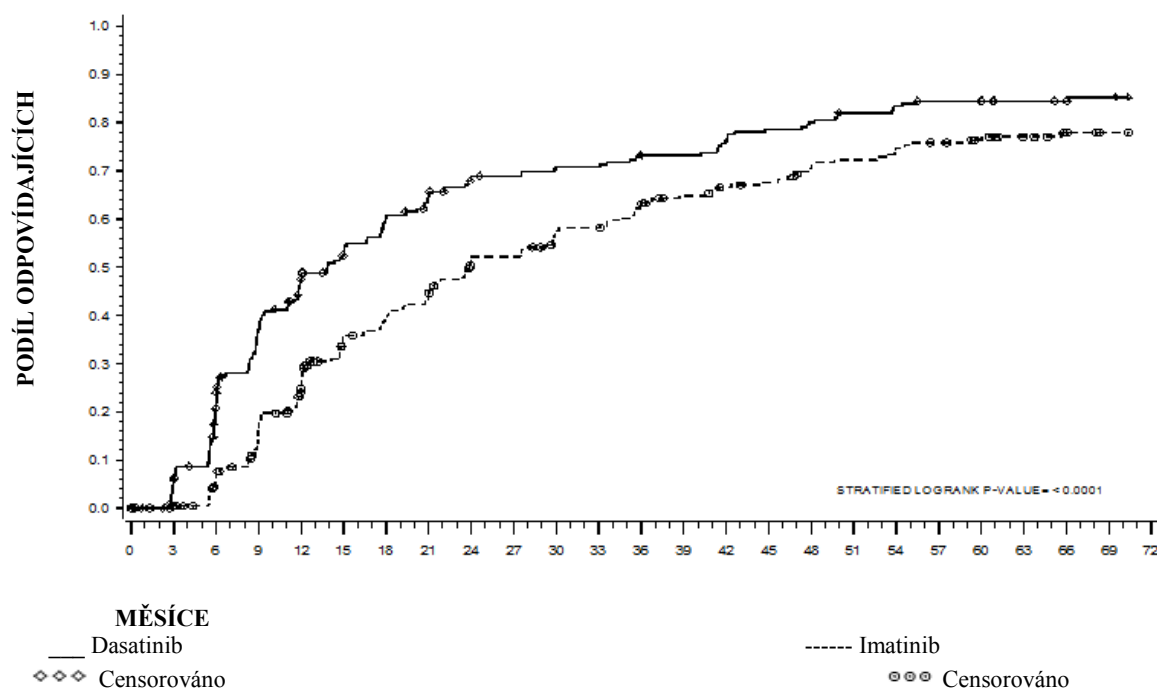
\*Nastaveno pro Hasfordův index a označuje statistickou významnost na dané hladině statistické významnosti.

CI = interval spolehlivosti

Po 60měsíčním sledování medián k dosažení cCCyR byl 3,1 měsíce ve skupině přípravku SPRYCEL a 5,8 měsíců ve skupině imatinibu u pacientů, u nichž došlo k potvrzené kompletní cytogenetické odpovědi. Medián k dosažení MMR po 60měsíčním sledování byl 9,3 měsíců ve skupině přípravku SPRYCEL a 15,0 měsíců ve skupině imatinibu. Tyto výsledky jsou v souladu s pozorovanými výsledky ve 12, 24 a 36 měsících.

Doba do dosažení velké molekulární odpovědi (MMR) je zobrazena graficky na obrázku 1. Doba do dosažení MMR byla konzistentně kratší u pacientů léčených dasatinibem ve srovnání s pacienty léčenými imatinibem.

**Obrázek 1: Odhad doby do dosažení velké molekulární odpovědi (MMR) podle Kaplana-Meiera**

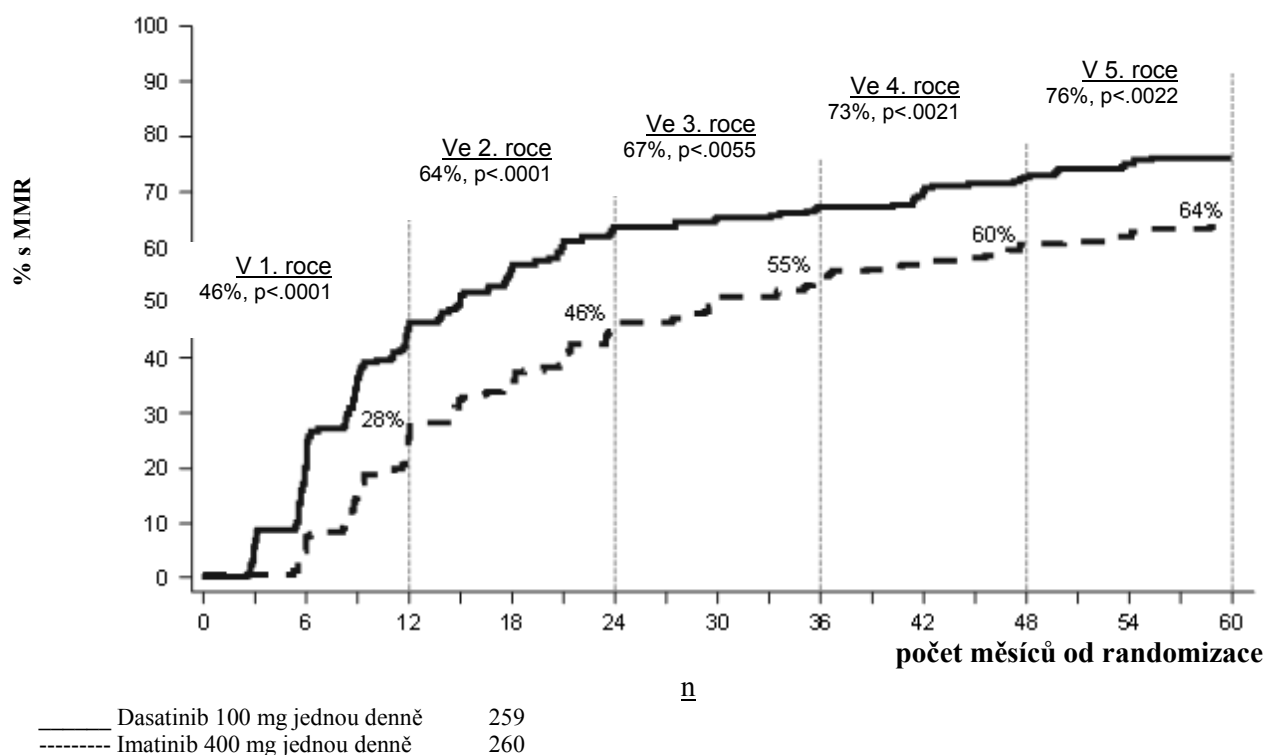


SKUPINA	# ODPOVÍDAJÍCÍ / # RANDOMIZOVANÍ	POMĚR RIZKA (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib vs. imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Výskyt cCCyR ve 3 měsících (54 % ve skupině SPRYCEL, resp. 30 % ve skupině imatinib), 6 měsících (70 %, resp. 56 %), 9 měsících (75 %, resp. 63 %), 24 měsících (80 % a 74 %), 36 měsících (83 % a 77 %), 48 měsících (83 % a 79 %) a 60 měsících (83 % a 79 %) byl v souladu s primárním cílovým parametrem účinnosti. Výskyt MMR ve 3 měsících (8 % pro skupinu SPRYCEL, resp. 0,4 % pro skupinu imatinib), 6 měsících (27 %, resp. 8 %), 9 měsících (39 %, resp. 18 %), ve 12 měsících (46 %, resp. 28 %), ve 24 měsících (64 % a 46 %), ve 36 měsících (67 % a 55 %), ve 48 měsících (73 % a 60 %) a v 60 měsících (76 % a 64 %) byl také v souladu s primárním cílovým parametrem účinnosti.

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

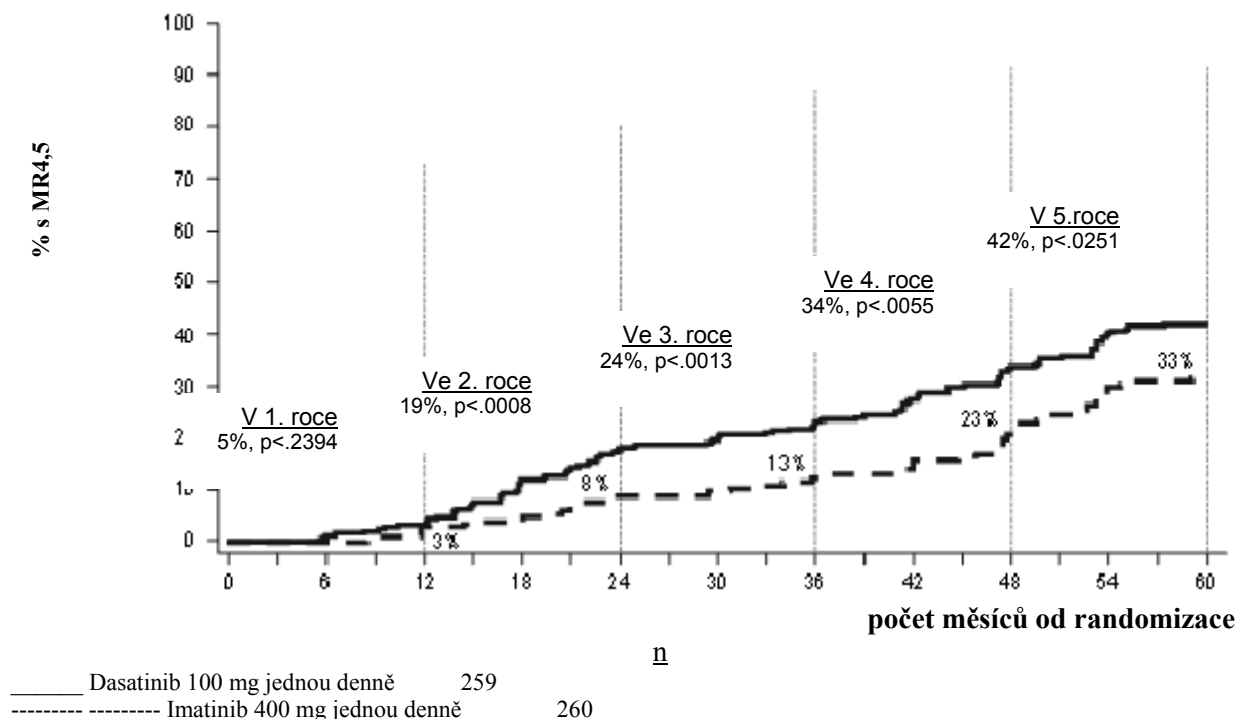
**Obrázek 2: Hodnoty MMR v průběhu času – Všichni radnomizovaní pacienti ve studii fáze 3 u nově diagnostikovaných pacientů s chronickou fází CML**



Podíl pacientů, kteří dosáhli hladiny transkriptů BCR-ABL  $\leq 0,01$  % (4-log snížení), byl vyšší ve skupině SPRYCEL v porovnání se skupinou imatinibu (54,1 % versus 45 %). Podíl pacientů, kteří dosáhli hladiny transkriptů BCR-ABL  $\leq 0,0032$  % (4.5-log snížení), byl vyšší ve skupině SPRYCEL oproti skupině imatinibu (44 % versus 34 %).

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

**Obrázek 3: Hodnoty MR4,5 v průběhu času – Všichni randomizovaní pacienti ve studii fáze 3 u nově diagnostikovaných pacientů s chronickou fází CML**



Výskyt MMR u každé rizikové skupiny stanovený podle Hasfordova indexu byl vyšší ve skupině SPRYCEL ve srovnání se skupinou imatinibu (nízké riziko: 90 %, resp. 69 %; střední riziko: 71 %, resp. 65 %; vysoké riziko: 67 %, resp. 54 %).

V další analýze dosáhlo časné molekulární odpovědi (definované jako hladina BCR-ABL  $\leq 10$  % ve 3 měsících) více pacientů ve skupině dasatinibu (84 %) oproti skupině imatinibu (64 %). Pacienti s časnou molekulární odpovědí měli nižší riziko transformace, vyšší míru přežití bez progresu (PFS) a vyšší míru celkového přežití (OS), viz tabulka 8.

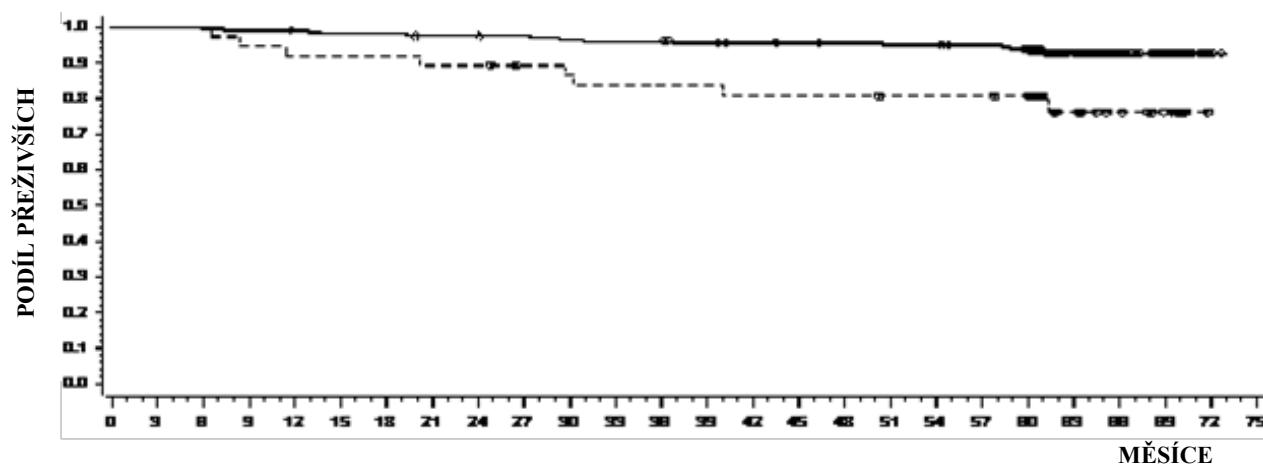
**Tabulka 8: Pacienti ve skupině dasatinibu s BCR-ABL  $\leq 10$  % a  $> 10$  % ve 3 měsících**

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

Hodnoty OS v konkrétních časových bodech jsou zobrazeny graficky na obrázku 4. Míra OS byla konzistentně vyšší u pacientů léčených dasatinibem, kteří dosáhli BCR-ABL úrovně  $\leq 10$  % po třech měsících léčby, než u pacientů, kteří této úrovně nedosáhli.



**Obrázek 4: "Landmarkový graf" celkového přežití u dasatinibu při BCR-ABL úrovni ( $\leq 10\%$  nebo  $> 10\%$ ) po 3 měsících léčby ve studii fáze 3 u nově diagnostikovaných pacientů s chronickou fází CML**



Riziková skupina		Riziková skupina	
$\leq 10\%$	$> 10\%$	$\leq 10\%$	$> 10\%$
198	37	197	37
196	35	195	34
193	34	193	34
191	33	191	33
190	31	188	30
187	29	187	29
184	29	182	28
181	28	180	28
179	27	179	27
177	27	171	26
166	26	166	26
164	25	164	25
162	24	162	24
160	23	160	23
158	22	158	22
156	21	156	21
154	20	154	20
152	19	152	19
150	18	150	18
148	17	148	17
146	16	146	16
144	15	144	15
142	14	142	14
140	13	140	13
138	12	138	12
136	11	136	11
134	10	134	10
132	9	132	9
130	8	130	8
128	7	128	7
126	6	126	6
124	5	124	5
122	4	122	4
120	3	120	3
118	2	118	2
116	1	116	1
114	0	114	0
112	0	112	0
110	0	110	0
108	0	108	0
106	0	106	0
104	0	104	0
102	0	102	0
100	0	100	0
98	0	98	0
96	0	96	0
94	0	94	0
92	0	92	0
90	0	90	0
88	0	88	0
86	0	86	0
84	0	84	0
82	0	82	0
80	0	80	0
78	0	78	0
76	0	76	0
74	0	74	0
72	0	72	0
70	0	70	0
68	0	68	0
66	0	66	0
64	0	64	0
62	0	62	0
60	0	60	0
58	0	58	0
56	0	56	0
54	0	54	0
52	0	52	0
50	0	50	0
48	0	48	0
46	0	46	0
44	0	44	0
42	0	42	0
40	0	40	0
38	0	38	0
36	0	36	0
34	0	34	0
32	0	32	0
30	0	30	0
28	0	28	0
26	0	26	0
24	0	24	0
22	0	22	0
20	0	20	0
18	0	18	0
16	0	16	0
14	0	14	0
12	0	12	0
10	0	10	0
8	0	8	0
6	0	6	0
4	0	4	0
2	0	2	0
0	0	0	0

SKUPINA	# ÚMRTÍ / # Land pacient	MEDIÁN (95% CI)	POMĚR RIZIKA (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	. (. - .)	
$> 10\%$	8/37	. (. - .)	0,29 (0,12 - 0,69)

Progrese onemocnění byla definována jako úbytek krvinek navzdory odpovídající terapii, ztráta kompletní hematologické odpovědi (CHR), částečná ztráta CyR nebo CCyR, progrese do akcelerované fáze nebo blastické krize, nebo úmrtí. Odhadovaný podíl pacientů přežívajících bez progrese (PFS) 60 měsíců byl 88,9 % (CI: 84 % - 92,4 %) jak u skupiny přípravku SPRYCEL, tak imatinibu. Ve 48 měsících přechod do akcelerované fáze nebo do blastické nastal u méně pacientů léčených dasatinibem ( $n = 8$ ; 3 %) než u pacientů léčených imatinibem ( $n = 15$ ; 5,8 %). Odhadované procento přežití po 60 měsících bylo 90,9 % (CI: 86,6 % - 93,8 %) u pacientů léčených dasatinibem a 89,6 % (CI: 85,2 % - 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 a imatinibu.

U pacientů, u nichž byla hlášena progrese onemocnění nebo ukončení léčby dasatinibem nebo imatinibem, byla sekvence BCR-ABL provedena u těch pacientů, kde byly k dispozici krevní vzorky. Výskyt mutací pozorovaný v obou léčených skupinách byl podobný. Mezi pacienty léčenými dasatinibem byly zjištěny mutace T315I, F317I/L a V299L. Spektrum mutací zjištěné ve skupině léčené imatinibem bylo odlišné. Na základě údajů *in vitro* se dasatinib nejevil účinný proti mutaci T315I.

#### Chronická fáze CML – rezistence a intolerance k předchozí léčbě imatinibem

Byly provedeny dvě klinické studie u pacientů rezistentních k imatinibu nebo 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

dasatinibu (70 mg dvakrát denně), nebo imatinibu (400 mg dvakrát denně). Přechod do alternativní léčebné skupiny bylo povoleno, jestliže pacient vykazoval známky progresu nemoci nebo intolerance, kterou nebylo možné zvládnout úpravou dávkování. Primárním cílovým parametrem byla velká cytogenetická odpověď (MCyR) za 12 týdnů. K dispozici jsou výsledky u 150 pacientů: 101 bylo randomizováno do skupiny s dasatinibem a 49 do skupiny s imatinibem (všichni rezistentní na imatinib). Medián doby od diagnózy do randomizace byl 64 měsíců ve skupině s dasatinibem a 52 měsíců ve skupině s imatinibem. Všichni pacienti podstoupili extenzivní předléčení. Předchozí kompletní hematologická odpověď (CHR) na imatinib byla dosažena u 93 % z celkové populace pacientů. Předchozí velká cytogenetická odpověď (MCyR) na imatinib byla dosažena u 28 % pacientů ve skupině dasatinibu a u 29 % pacientů ve skupině imatinibu. Medián léčby byl 23 měsíců u dasatinibu (přičemž 44 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců) a 3 měsíce u imatinibu (přičemž 10 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců). Ve skupině s dasatinibem dosáhlo kompletní hematologické odpovědi (CHR) před přechodem (cross-over) 93 % pacientů a ve skupině s imatinibem dosáhlo kompletní hematologické odpovědi (CHR) před přechodem 82 % pacientů.

V průběhu 3 měsíců došlo k velké cytogenetické odpovědi (MCyR) častěji ve skupině s dasatinibem (36 %) než ve skupině s imatinibem (29 %), přičemž u 22 % pacientů ve skupině s dasatinibem byla hlášena kompletní cytogenetická odpověď (CCyR), zatímco ve skupině s imatinibem byla kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) dosažena pouze u 8 % pacientů. Při delší léčbě a následném 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 přechodem do druhé léčebné skupiny. Z pacientů, kteří byli před zařazením do studie léčeni imatinibem v dávce 400 mg, dosáhlo MCyR 61 % pacientů v rameni s dasatinibem a 50 % v rameni s imatinibem.

Podle Kaplan-Meierových odhadů byl podíl pacientů, u kterých se MCyR udržela 1 rok, 92 % (95 % CI: [85 % - 100 %]) u dasatinibu (CCyR 97 %, 95 % CI: [92 % - 100 %]) a 74 % (95 % CI: [49 % - 100 %]) u imatinibu (CCyR 100 %). Podíl pacientů, u kterých se MCyR udržela 18 měsíců, byl 90 % (95 % CI: [82 % - 98 %]) u dasatinibu (CCyR 94 %, 95 % CI: [87 % - 100 %]) a 74 % (95 % CI: [49 % - 100 %]) u imatinibu (CCyR 100 %).

Podle Kaplan-Meierových odhadů podíl přežívajících pacientů bez progresu (PFS) 1 rok byl 91 % (95 % CI: [85 % - 97 %]) ve skupině s dasatinibem a 73 % (95 % CI: [54 % - 91 %]) s imatinibem. Podíl pacientů přežívajících bez progresu 2 roky byl 86 % (95 % CI: [78 % - 93 %]) ve skupině s dasatinibem a 65 % (95 % CI: [43 % - 87 %]) s imatinibem.

Léčba selhala u celkem 43 % pacientů ve skupině s dasatinibem a u 82 % pacientů ve skupině s imatinibem. Selhání léčby bylo definováno jako progresu nemoci nebo převedení (cross-over) na jinou léčbu (chybějící odpověď, intolerance zkušného léku atd.).

Podíl velké molekulární odpovědi (definovaný jako BCR-ABL/kontrolní transkripce  $\leq 0,1$  % podle RQ-PCR ve vzorcích periferní krve) byl před přechodem do alternativní léčebné skupiny 29 % pro dasatinib a 12 % pro imatinib.

## Studie 2

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

Celkem 387 pacientům byl podáván dasatinib v dávce 70 mg dvakrát denně (288 rezistentních pacientů a 99 intolerantních pacientů). Medián od diagnózy do zahájení léčby byl 61 měsíců. Většina pacientů (53 %) podstoupila předchozí léčbu imatinibem delší než 3 roky. Většina rezistentních pacientů (72 %) užívala imatinib v dávce > 600 mg. Kromě léčby imatinibem podstoupilo 35 % pacientů předchozí

cytotoxickou chemoterapii, 65 % předchozí léčbu interferonem a 10 % předchozí transplantaci kmenových buněk. U 38 % pacientů byly zjištěny výchozí mutace, o nichž je známo, že vyvolávají rezistenci na imatinib. Medián léčby dasatinibem byl 24 měsíce, přičemž 51% pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 9. MCyR byla dosažena u 55 % pacientů rezistentních na imatinib a u 82 % pacientů intolerantních k imatinibu. V průběhu minimálně 24 měsíců sledování (follow-up) pouze u 21 z 240 pacientů, kteří dosáhli velké cytogenetické odpovědi (MCyR), došlo k progresi nemoci a nebylo dosaženo mediánu trvání MCyR.

Podle Kaplan-Meierových odhadů u 95 % pacientů (95 % CI: [92 % - 98 %]) trvala MCyR 1 rok a u 88 % pacientů (95 % CI: [83 % - 93 %]) trvala MCyR 2 roky. Podíl pacientů, u kterých trvala CCyR 1 rok, byl 97 % (95 % CI: [94 % - 99 %]) a za 2 roky to bylo 90 % (95 % CI: [86%-95%]). Čtyřicet dva % pacientů rezistentních na imatinib s žádnou předcházející MCyR na imatinib (n= 188) dosáhlo s dasatinibem MCyR.

U 38 % pacientů zařazených do této studie se zjistilo 45 různých mutací BCR-ABL. Kompletní hematologické odpovědi nebo velké cytogenetické odpovědi (MCyR) bylo dosaženo u pacientů, kteří měli různé druhy BCR-ABL mutací spojených s rezistencí na imatinib kromě T315I. Výskyt MCyR za 2 roky byl podobný, ať už měli pacienti jakoukoli výchozí BCR-ABL mutaci (63 %), P-loop mutaci (61 %), nebo žádnou mutaci (62 %).

Mezi pacienty rezistentními na imatinib byl odhadovaný podíl PFS za 1 rok 88 % (95 % CI: [84 % - 92 %]) a 75 % (95 % CI: [69 % - 81 %]) za 2 roky. Mezi pacienty intolerantními k imatinibu byl odhadovaný podíl PFS za 1 rok 98 % (95 % CI: [95% - 100%]) a 94% (95 % CI: [88% - 99%]) za 2 roky.

Výskyt velké molekulární odpovědi za 24 měsíců byl 45 % (35 % u pacientů rezistentních na imatinib a 74 % u pacientů netolerujících imatinib).

#### Akcelerovaná fáze CML

Byla provedena otevřená jednoramenná multicentrická studie u pacientů intolerantních nebo rezistentních na léčbu imatinibem. Celkem 174 pacientům byl podáván dasatinib v dávce 70 mg dvakrát denně (161 rezistentních pacientů a 13 intolerantních pacientů k imatinibu). Medián od diagnózy do zahájení léčby byl 82 měsíců. Medián léčby dasatinibem byl 14 měsíců, přičemž 31% pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců. Výskyt velké molekulární odpovědi za 24 měsíců byl 46 % (zhodnoceno u 41 pacientů s CCyR). Další výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce č. 9.

#### Myeloidní blastická fáze CML

Byla provedena otevřená jednoramenná multicentrická studie u pacientů intolerantních nebo rezistentních na léčbu imatinibem. Celkem 109 pacientům byl podáván dasatinib v dávce 70 mg dvakrát denně (99 rezistentních pacientů a 10 intolerantních pacientů k imatinibu). Medián od diagnózy do zahájení léčby byl 48 měsíců. Medián léčby dasatinibem byl 3,5 měsíce, přičemž 12% pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců. Výskyt velké molekulární odpovědi za 24 měsíců byl 68% (zhodnoceno u 19 pacientů s CCyR). Další výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce č. 9.

#### 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 nebo rezistentní na předchozí léčbu imatinibem. Celkem 48 pacientům v lymfoidní blastické fázi CML byl podáván dasatinib v dávce 70 mg dvakrát denně (42 rezistentních pacientů a 6 intolerantních pacientů k imatinibu). Medián od diagnózy do zahájení léčby byl 28 měsíců. Medián léčby dasatinibem byl 3 měsíce, přičemž 2 % pacientů jsou doposud léčena po dobu > 24 měsíců. Výskyt velké molekulární odpovědi za 24 měsíců byl 50 % (všech 22 léčených pacientů s CCyR). Kromě toho 46 pacientů s Ph+ ALL bylo léčeno dasatinibem v dávce 70 mg dvakrát denně (44 rezistentních a 2 intolerantní pacienti k imatinibu). Medián od diagnózy do zahájení léčby byl

18 měsíců. Medián léčby dasatinibem byl 3 měsíce, přičemž 7% pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců. Výskyt velké molekulární odpovědi za 24 měsíců byl 52% (všech 25 léčených pacientů s CCyR). Další výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 9. Je pozoruhodné, že byla rychle dosažena velká hematologická odpověď (MaHR) (většinou do 35 dnů od podání první dávky dasatinibu u pacientů v lymfoidní blastické fázi CML a do 55 dnů u pacientů s Ph+ ALL).

**Tabulka 9: Účinnost v jednoramenných klinických studiích fáze II s přípravkem SPRYCEL<sup>a</sup>**

	<b>Chronická (n= 387)</b>	<b>Akcelerovan á (n= 174)a</b>	<b>Myeloidní blastická (n= 109)a</b>	<b>Lymfoidní blastická (n= 48)a</b>	<b>Ph+ ALL (n= 46)</b>
<b>Hematologická odpověď<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95% CI)	n/a	<b>64% (57-72)</b>	<b>33% (24-43)</b>	<b>35% (22-51)</b>	<b>41% (27-57)</b>
CHR (95% CI)	<b>91% (88-94)</b>	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Trvání MaHR (%; Kaplan-Meierovy odhady)					
1. rok	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2. rok	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
<b>Cytogenetická odpověď<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (95% CI)	<b>62% (57-67)</b>	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)
<b>Přežití (%; Kaplan-Meierovy odhady)</b>					
Bez progresu 1. rok	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2. rok	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Celkem 1. rok	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2. rok	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Údaje uvedené v této tabulce jsou ze studií, kde jako zahajovací byla použita dávka 70 mg dvakrát denně. Viz bod 4.2 doporučená zahajovací dávka.

<sup>a</sup> Ve zvýrazněném fontu jsou uvedeny výsledky primárních cílových parametrů.

<sup>b</sup> Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po 4 týdnech): (MaHR) = kompletní hematologická odpověď (CHR) + žádný průkaz leukemie (NEL).

CHR (chronická CML): Leukocyty ≤ institucionální ULN, trombocyty < 450 000/mm<sup>3</sup>, žádné blasty ani promyelocyty v periferní krvi, < 5 % myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, < 20 % basofilů v periferní krvi a žádné extramedulární postižení.

CHR (pokročilá CML/Ph+ ALL): Leukocyty ≤ institucionální ULN, ANC ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyty ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, žádné blasty ani promyelocyty v periferní krvi, blasty v kostní dřeni ≤ 5 %, < 5 % myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, < 20 % basofilů v periferní krvi a žádné extramedulární postižení.

NEL: stejná kritéria jako u CHR, ale ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> a < 1,000/mm<sup>3</sup>, nebo trombocyty ≥ 20,000/mm<sup>3</sup> a ≤ 100,000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Kritéria cytogenetické odpovědi: kompletní (0% Ph+ metafází) nebo parciální (> 0%-35%). Velká cytogenetická odpověď (MCyR) (0 %-35 %) zahrnuje jak kompletní, tak i parciální odpovědi.

n/a = neuplatňuje se; CI = konfidenční interval; ULN = horní hranice normálního rozpětí.

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

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

Byly provedeny dvě randomizované, otevřené studie pro zhodnocení účinnosti dasatinibu při podávání jednou denně ve srovnání s podáváním dasatinibu dvakrát denně. Výsledky uvedené níže vycházejí z 2letého a 7letého sledování od zahájení léčby dasatinibem.

### Studie 1

Ve studii chronické fáze CML byla primárním cílovým parametrem MCyR u pacientů rezistentních na imatinib. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byla MCyR při celkové denní dávce u imatinib-rezistentních pacientů. Další sekundární cílové parametry zahrnovaly trvání MCyR, přežití bez další progresu (PFS) a celkové přežití. Celkem 670 pacientů, z nichž 497 bylo rezistentních na imatinib, 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 léčby pro všechny dosud léčené pacienty s minimálně 5letým sledováním (n=205) byl 59 měsíců (rozpětí 28–66 měsíců). Medián léčení byl 29,8 měsíců (rozpětí < 1–92,9 měsíců) pro všechny pacienty v 7letém sledování.

Účinnosti bylo dosaženo v rámci všech skupin léčených dasatinibem v režimu jednou denně, což demonstruje porovnatelnou účinnost (noninferiorita) s režimem dvakrát denně u primárního cílového parametru účinnosti (rozdíl v MCyR 1,9 %; 95 % interval spolehlivosti [-6,8 % - 10,6 %]); nicméně léčebný režim 100 mg jednou denně ukázal zlepšení bezpečnosti a snášenlivosti. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 10 a 11.

**Tabulka 10: Účinnost přípravku SPRYCEL ve studii fáze III optimalizace dávkování: na imatinib rezistentní nebo intolerantní pacienti v chronické fázi CML (2leté výsledky)<sup>a</sup>**

<b>Všichni pacienti</b>	<b>n=167</b>
<b>Imatinib rezistentní pac.</b>	<b>n=124</b>
<b>Výskyt hematologické odpovědi<sup>b</sup> (%) (95% CI)</b>	
CHR	<b>92% (86-95)</b>
<b>Cytogenetická odpověď<sup>c</sup> (%) (95% CI)</b>	
MCyR	
Všichni pacienti	<b>63% (56-71)</b>
Imatinib rezistentní pacienti	<b>59% (50-68)</b>
CCyR	
Všichni pacienti	<b>50% (42-58)</b>
Imatinib rezistentní pacienti	<b>44% (35-53)</b>
<b>Velká molekulární odpověď u pacientů, kteří dosáhli CCyR<sup>d</sup> (%) (95% CI)</b>	
Všichni pacienti	<b>69% (58-79)</b>
Imatinib rezistentní pacienti	<b>72% (58-83)</b>

<sup>a</sup> Výsledky zaznamenané při doporučené zahajovací dávce 100 mg jednou denně.

<sup>b</sup> Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po 4 týdnech): CHR (chronická CML): Leukocyty ≤ institucionální ULN, trombocyty < 450 000/mm<sup>3</sup>, žádné blasty ani promyelocyty v periferní krvi, < 5 % myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, basofily v periferní krvi < 20 %, a žádné extramedulární postižení.

<sup>c</sup> Kritéria cytogenetické odpovědi: kompletní (0% Ph+ metafázi) nebo parciální (> 0%–35%). Velká cytogenetická odpověď (MCyR) (0%–35%) zahrnuje jak kompletní, tak i parciální odpovědi.

<sup>d</sup> Kritéria velké molekulární odpovědi: Definovaná jako BCR-ABL/kontrolní transkripce ≤ 0,1 % podle RQ-PCR ve vzorcích periferní krve.

**Tabulka 11: Dlouhodobá účinnost přípravku SPRYCEL ve studii fáze 3 optimalizace dávkování: na imatinib rezistentní nebo intolerantní pacienti v chronické fázi CML<sup>a</sup>**

	Minimální doba sledování			
	1 rok	2 roky	5 let	7 let
<b>Velká molekulární odpověď<sup>c</sup></b>				
Všichni pacienti	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib rezistentní pacienti	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatinib intolerantní pacienti	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
<b>Přežití bez progres<sup>b</sup></b>				
Všichni pacienti	90% (86; 95)	80% (73; 87)	51% (41; 60)	42% (33; 51)
Imatinib rezistentní pacienti	88% (82; 94)	77% (68; 85)	49% (39; 59)	39% (29; 49)
Imatinib intolerantní pacienti	97% (92; 100)	87% (76; 99)	56% (37; 76)	51% (32; 67)
<b>Celkové přežití</b>				
Všichni pacienti	96% (93; 99)	91% (86; 96)	78% (72; 85)	65% (56; 72)
Imatinib rezistentní pacienti	94% (90; 98)	89% (84; 95)	77% (69; 85)	63% (53; 71)
Imatinib intolerantní pacienti	100% (100; 100)	95% (88; 100)	82% (70; 94)	70% (52; 82)

<sup>a</sup> Výsledky zaznamenané při doporučené zahajovací dávce 100 mg jednou denně.

<sup>b</sup> Progrese byla definována jako zvýšení počtu leukocytů, ztráta CHR nebo MCyR, 30% zvýšení v Ph+ metafázích, potvrzené AP/BP onemocnění nebo úmrtí. Ukazatel PFS byl analyzován na principu intent-to-treat a pacienti byli sledováni do příhod včetně následné léčby.

Podle Kaplan-Meierových odhadů byla část pacientů léčených přípravkem dasatinib 100 mg jednou denně, kteří udrželi MCyR 18 měsíců, 93 % (95% CI: [88%-98%]).

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

## Studie 2

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

Skupina s režimem dávkování jednou denně demonstrovala porovnatelnou účinnost (non-inferiorita) s režimem dávkování dvakrát denně u primárního cílového parametru účinnosti (rozdíl v MaHR 0,8 %; 95 % interval spolehlivosti [-7,1 % - 8,7 %]); nicméně léčebný režim 140 mg jednou denně ukázal zlepšení bezpečnosti a snášenlivosti.

Míra odpovědi je uvedena v tabulce 12.

**Tabulka 12: Účinnost přípravku SPRYCEL ve studii optimalizace dávkování fáze III: pokročilé stadium CML a Ph+ ALL (2leté výsledky)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Výsledky získané při doporučené úvodní dávce 140 mg jednou denně (viz bod. 4.2).

<sup>b</sup> Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po 4 týdnech):

(MaHR) = kompletní hematologická odpověď (CHR) + žádný průkaz leukemie (NEL)

CHR: leukocyty  $\leq$  institucionální ULN, ANC  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ , trombocyty  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , žádné blasty ani promyelocyty v periferní krvi, blasty kostní dřeně  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, basofily v periferní krvi  $< 20\%$ , a žádné extramedulární postižení.

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

<sup>c</sup> MCyR zahrnuje jak kompletní (0% Ph+ meta fáze), tak parciální ( $> 0\%$  - 35%) odpovědi.

CI = interval spolehlivosti; ULN = horní limit normálního rozsahu.

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

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

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

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem SPRYCEL u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s Philadelphia chromozom (BCR-ABL translokace)-pozitivní chronickou myeloidní leukemií a Philadelphia chromozom (BCR-ABL translokace)-pozitivní akutní lymfoblastickou leukemií (viz bod 4.2 informace pro pediatrické užití).

#### Pediatrickí pacienti s CML:

Ze 130 pacientů s chronickou fází CML (CML-CP) léčených ve dvou pediatrických studiích, v otevřené, nerandomizované studii fáze I se stoupajícími dávkami a v otevřené nerandomizované studii fáze II, 84 pacientů (výhradně z fáze II) bylo nově diagnostikovaných s CML-CP a 46 pacientů (17 ze studie fáze I a 29 z fáze II) bylo rezistentních nebo netolerovalo předchozí léčbu imatinibem. Devadesát sedm ze 130 pediatrických pacientů s CML-CP bylo léčeno přípravkem SPRYCEL tablety 60 mg/m<sup>2</sup> jednou denně (maximální dávka 100 mg jednou denně u pacientů s velkou plochou povrchu těla (BSA=body surface area)). Pacienti byli léčeni až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Hlavní cílové parametry účinnosti byly: kompletní cytogenetická odpověď (CCyR), hlavní cytogenetická odpověď (MCyR) a hlavní molekulární odpověď (MMR). Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 13.

**Tabulka 13: Účinnost přípravku SPRYCEL u pediatrických pacientů s CML-CP**  
**Kumulativní odpověď v průběhu minimálního sledovacího období**

	3 měsíce	6 měsíců	12 měsíců	24 měsíců
<b>CCyR</b>				
<b>(95% CI)</b>				
Nově diagnostikováno (n = 51) <sup>a</sup>	43,1% (29,3; 57,8)	66,7% (52,1; 79,2)	96,1% (86,5; 99,5)	96,1% (86,5; 99,5)
Před imatinibem (n = 46) <sup>b</sup>	45,7% (30,9; 61,0)	71,7% (56,5; 84,0)	78,3% (63,6; 89,1)	82,6% (68,6; 92,2)
<b>MCyR</b>				
<b>(95% CI)</b>				
Nově diagnostikováno (n = 51) <sup>a</sup>	60,8% (46,1; 74,2)	90,2% (78,6; 96,7)	98,0% (89,6; 100)	98,0% (89,6; 100)
Před imatinibem (n = 46) <sup>b</sup>	60,9% (45,4; 74,9)	82,6% (68,6; 92,2)	89,1% (76,4; 96,4)	89,1% (76,4; 96,4)
<b>MMR</b>				
<b>(95% CI)</b>				
Nově diagnostikováno (n = 51) <sup>a</sup>	7,8% (2,2; 18,9)	31,4% (19,1; 45,9)	56,9% (42,2; 70,7)	74,5% (60,4; 85,7)
Před imatinibem (n = 46) <sup>b</sup>	15,2% (6,3; 28,9)	26,1% (14,3; 41,1)	39,1% (25,1; 54,6)	52,2% (36,9; 67,1)

<sup>a</sup> Pacienti z pediatrické studie fáze II s nově diagnostikovanou CML-CP užívající perorální tablety

<sup>b</sup> Pacienti z pediatrických studií fáze I a fáze II rezistentní nebo netolerující imatinib s CML-CP užívajících perorální tablety

V pediatrické studii fáze I po uplynutí minimálně 7 let sledování u 17 pacientů s rezistencí nebo intolerancí na imatinib s CML-CP byl medián PFS 53,6 měsíců a míra OS byla 82,4%.

V pediatrické studii fáze II u pacientů, kteří užívali tablety, byla u 51 pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP 24měsíční míra PFS 94,0% (82,6; 98,0), a 81,7% (61,4; 92,0) u 29 pacientů s CML-CP s rezistencí/intolerancí na imatinib. Po 24 měsících sledování byla OS u nově diagnostikovaných pacientů 100%, a 96,6% u pacientů rezistentních nebo intolerantních na imatinib.

V pediatrické studii fáze II jeden nově diagnostikovaný pacient a 2 rezistentní nebo intolerantní na imatinib postoupili do blastické fáze CML.

Bylo zde 33 nově diagnostikovaných pediatrických pacientů s CML-CP, kteří dostávali SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi v dávce 72 mg/m<sup>2</sup>. Tato dávka představuje o 30% nižší expozici ve srovnání s doporučenou dávkou (viz bod 5.2. Souhrn údajů o přípravku SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi). U těchto pacientů byly CCyR 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] a MMR 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] po 12 měsících.



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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Absorpce

Dasatinib se po perorálním podání pacientům rychle absorbuje, vrcholové koncentrace jsou dosaženy za 0,5–3 hodiny. Po perorálním podání je zvýšení průměrné expozice ( $AUC_T$ ) přibližně přímo úměrné zvýšení dávky 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 ukázaly 14 % zvýšení průměrné hodnoty AUC dasatinibu. Jídlo s nízkým obsahem tuků podané 30 minut před dasatinibem mělo za následek 21 % zvýšení průměrné hodnoty AUC dasatinibu. Pozorovaný vliv jídla nepředstavuje klinicky významné změny expozice.

### Distribuce

U pacientů má dasatinib velký zdánlivý distribuční objem (2 505 l), což ukazuje, že tento léčivý přípravek je extenzivně distribuován do extravaskulárního prostoru. Při klinicky relevantních koncentracích byla vazba dasatinibu na plazmatické proteiny podle experimentů *in vitro* přibližně 96 %.

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

### Porucha funkce jater a ledvin

Vliv zhoršené 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, a byla porovnávána se skupinou zdravých dobrovolníků, kteří dostávali dávku dasatinibu 70 mg. Průměrná hodnota  $C_{max}$  a AUC dasatinibu korigovaná na dávku 70 mg, byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater snížena o 47 %, resp. o 8 % oproti pacientům s normální funkcí jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla průměrná hodnota  $C_{max}$  a AUC korigovaná na dávku 70 mg snížena o 43 %, resp. o 28 % oproti pacientům s normální funkcí jater (viz body 4.2 a 4.4).

Dasatinib a jeho metabolity se vylučují ledvinami pouze minimálně.

### Pediatrická populace

Farmakokinetika dasatinibu byla hodnocena u 104 pediatrických pacientů s leukémií nebo solidními tumory (72 dostávalo tablety a 32 prášek pro perorální suspenzi).

Studie bioekvivalence, která hodnotila prášek pro perorální suspenzi k referenčním tabletám, ukázala u 77 dospělých pacientů, že expozice po prášku pro perorální suspenzi byla o 19% nižší než u referenčních tablet. Od 32 pediatrických pacientů léčených práškem pro perorální suspenzi v dávce 72 mg/m<sup>2</sup> byly pro analýzu populační farmakokinetiky (PPK) shromážděny údaje o koncentraci s údaji z užívání tablet. Ta ukázala, že expozice prášku pro perorální suspenzi (v čase měřeny průměrné koncentrace v ustáleném stavu [Cavgs]) při dávce 72 mg/m<sup>2</sup> byla přibližně o 30% nižší než u tablet v dávce 60 mg/m<sup>2</sup>. Modelová simulace populační farmakokinetiky předpokládala, že dávkování závislé na tělesné hmotnosti popsané pro prášek pro perorální suspenzi v bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku pro prášek pro perorální suspenzi předpokládá podobnou expozici jako u tablety v dávce 60 mg/m<sup>2</sup>. Tyto údaje se mají 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 byla zjištěna v gastrointestinálním, hemopoetickém a lymfatickém systému. Gastrointestinální toxicita představovala u potkanů a opic dávku limitující toxicitu, neboť střeva byla konzistentním cílovým orgánem. U potkanů bylo minimální až střední snížení erytrocytových parametrů doprovázeno změnami v kostní dřeni; podobné změny se s nižší incidencí objevily u opic. Lymfatická toxicita u potkanů spočívala v lymfatické depleci lymfatických žláz, sleziny a thymu a ve snížené hmotnosti lymfatických orgánů. Změny v gastrointestinálním, hemopoetickém a lymfatickém systému byly po ukončení léčby reverzibilní.

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

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

Dasatinib nebyl mutagenní ve studiích bakteriálních buněk *in vitro* (Amesův test) ani genotoxický v mikronukleárních studiích *in vivo* na potkanech. Dasatinib byl klastogenní *in vitro* pro dělicí se ovariální buňky čínského křečika (CHO).

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

U myši indukoval dasatinib imunosupresi, která byla závislá na dávce a kterou bylo možné účinně zvládat snížením dávky a/nebo změnami v dávkování. Dasatinib měl fototoxický potenciál v testu fototoxicity

vychytávání neutrálního červeného světla 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 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) úrovně srovnatelné s expozicí u člověka při doporučeném rozsahu zahajovacích dávek 100 mg až 140 mg denně. Byl zaznamenán statisticky významný zvýšený výskyt skvamózního buněčného karcinomu a papilomů v děloze a na děložním čípku samic léčených vysokými dávkami, a adenomu prostaty u samců léčených nízkými dávkami. Význam těchto nálezů ze studie kancerogenity u potkanů není pro člověka známý.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sacharosa

Sodná sůl karmelosy

Simetikonová emulze

složená z:

simetikonu,

polysorbátu 65,

makrogol-stearátu,

acylglycerolů,

methylcelulosity,

xanthanové klovatiny,

kyseliny benzoové,

kyseliny sorbové,

kyseliny sírové.

Kyselina vinná

Natrium-citrát

Natrium-benzoát (E211)

Hydrofobní koloidní oxid křemičitý

Smíšené bobulové aroma [obsahující benzylalkohol, oxid siřičitý (E220)]

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená lahvička

2 roky.

Po rozpuštění

Perorální suspenze je stabilní po dobu 60 dní. Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Chraňte před mrazem.

Rozpuštěná perorální suspenze smíchaná s mlékem, jogurtem, jablečným džusem nebo jablečným pyré může být uchovávána do 25°C po dobu 1 hodiny.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po rozpuštění jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

120ml HDPE (polyethylen s vysokou hustotou) lahvička s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 33 g prášku pro perorální suspenzi.

Velikost balení: 1 lahvička

Krabička také obsahuje vtláčovací adaptér z polyethylenu s nízkou hustotou (PIBA) a 12ml perorální dávkovací stříkačku (polypropylenový injekční válec s HDPE injekčním pístem) v zataveném plastovém sáčku.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučuje se, aby lékárník nebo kvalifikovaný zdravotnický pracovník připravil SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi před jeho vydáním pacientovi. Prášek pro perorální suspenzi se skládá z práškové směsi s léčivou látkou a pomocnými látkami, které jsou obsaženy v lahvičce. Po rozpuštění lahvička obsahuje 99 ml perorální suspenze, z čehož 90 ml je určeno pro dávkování a podání.

Pro správnou likvidaci prášku, který se neúmyslně vysype z lahve, se doporučuje použít latexové nebo nitrilové rukavice, aby se minimalizovalo riziko kožní expozice.

### Pokyny pro rozpuštění prášku pro perorální suspenzi

SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi se připraví následovně:

Poznámka: Pokud musíte připravit více než jednu lahvičku, dokončete přípravu nejprve jedné lahvičky, než začnete připravovat další.

Před přípravou si umyjte ruce. Tento postup je třeba provádět na čistém povrchu.

Krok 1: Klepnutím na dno lahvičky (obsahující 33 g prášku pro perorální suspenzi přípravku SPRYCEL) jemně uvolněte prášek. Odstraňte dětský bezpečnostní uzávěr a těsnicí fólii. Do lahvičky současně přidejte 77,0 ml čištěné vody a pevně uzavřete uzávěrem.

Krok 2: Ihned dobře protřepejte po dobu nejméně 60 sekund, aby se dosáhlo jednotné suspenze. Protřepejte tak dlouho, dokud se nerozpustí veškeré hrudky. Tímto způsobem rozpuštění se dosáhne 90 ml (dodávaného objemu) perorální suspenze přípravku SPRYCEL o koncentraci 10 mg/ml.

Krok 3: Odstraňte uzávěr, vložte vtláčovací adaptér PIBA do hrdla lahvičky a pevně lahvičku uzavřete dětským bezpečnostním uzávěrem.

Krok 4: Napište datum použitelnosti připravené perorální suspenze na štítek na lahvičce (datum uplynutí doby použitelnosti připravené perorální suspenze je 60 dnů od data přípravy). Po tomto datu je třeba nepoužitou perorální suspenzi zlikvidovat nebo vrátit lékárníkovi.

Krok 5: Lahvičku s vloženým adaptérem PIBA, příbalovou informací a perorální dávkovací stříkačkou v původním obalu vydejte pacientovi nebo jeho ošetřovateli. Pacientovi nebo jeho ošetřovateli je třeba připomenout, aby před každým použitím lahvičku intenzivně protřepal.

#### Pokyny pro podání pacientovi

- Užívejte přípravek SPRYCEL perorální suspenzi na prázdný nebo plný žaludek.
- Umyjte si ruce před a po každém použití.
- Uchovávejte připravenou perorální suspenzi v chladničce (2°C - 8°C). Chraňte před mrazem.
- Zkontrolujte celkovou předepsanou dávku a spočítejte si počet mililitrů (ml), který budete potřebovat.
- Pokud je potřebné množství větší než 11 ml, musí být rozděleno do 2 dávek, jak je uvedeno v tabulce 14.

**Tabulka 14: Jak rozdělit dávku perorální suspenze, která je větší než 11 ml**

Celková předepsaná dávka (ml)	První dávka (ml)	Druhá dávka (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Před přípravou dávky přípravku SPRYCEL perorální suspenze pro podání pacientovi si připravte následující pomůcky:

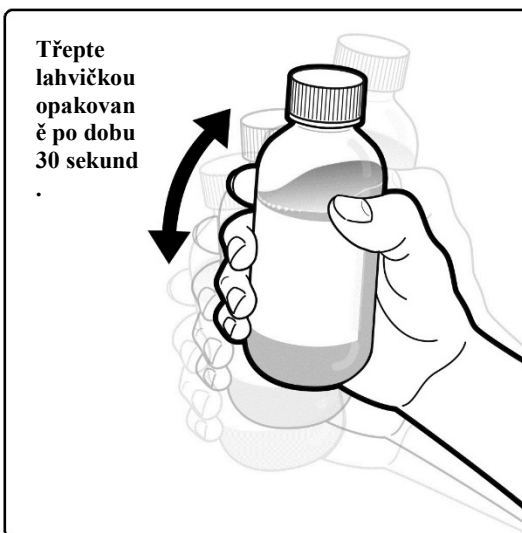
- Papírovou utěrku
- Jednu lahvičku perorální suspenze přípravku SPRYCEL obsahující bílou až žlutou neprůhlednou suspenzi.
- 12ml perorální stříkačku přiloženou k lahvičce.
- Malou nádobku naplněnou vodou, která slouží k opláchnutí stříkačky.



Pečlivě připravte perorální suspenzi přípravku SPRYCEL pro podání, změřte dávku a naplňte stříkačku takto:

1. Perorální suspenzi přípravku SPRYCEL promíchejte v uzavřené lahvičce třepáním po dobu 30 sekund.

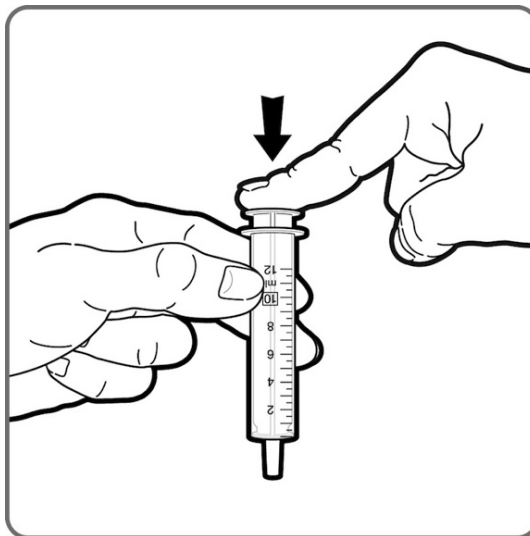
- Dobře protřepejte před každým použitím.



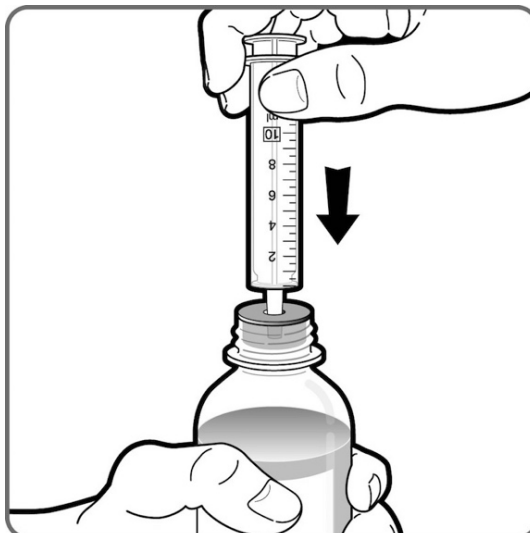
2. Z lahvičky odstraňte uzávěr. Ujistěte se, že adaptér nasazený na lahvičce pro umístění stříkačky je pevně přitlačen do lahvičky.



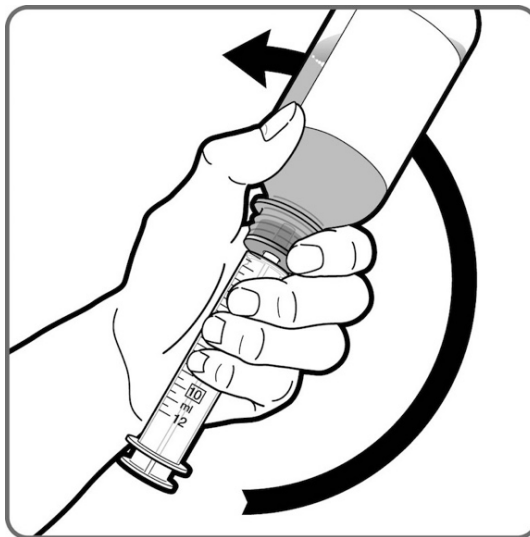
3. Než začnete, podívejte se na značení obsahu na straně stříkačky, abyste zjistil(a), kolik obsahu natáhnout. Všimněte si, že značení na stříkačce je v ml. Najděte označení, které odpovídá dávce, kterou Vám lékař předepsal. Před každým použitím se ujistěte, že je píst stříkačky stlačen úplně dole směrem k hrotu stříkačky.



4. Vložte hrot stříkačky pevně do adaptéru na lahvičce. Lahvička je ve vzpřímené poloze.

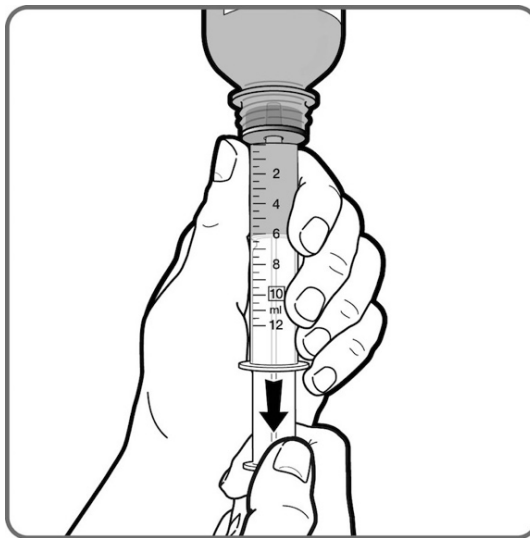


5. Pevně přidržte hrot stříkačky v lahvičce a otočte lahvičku se stříkačkou dnem vzhůru.

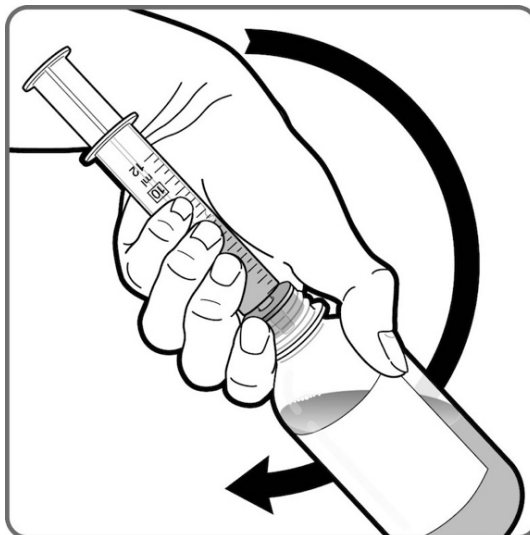


6. Pomalu odebírejte předepsané množství perorální suspenze přípravku SPRYCEL tažením pístu stříkačky, dokud se nedosáhne označené předepsané dávky.

- Podržte píst, abyste zabránil(a) jeho pohybu. Může dojít k zasunutí pístu zpět do válce stříkačky.
- Pokud jedna lahvička nestačí na předepsanou dávku, použijte druhou lahvičku k doplnění plné dávky. Ujistěte se, že druhá lahvička je před použitím protřepaná.



7. Pevně přidržte hrot stříkačky v lahvičce a znovu lahvičku se stříkačkou otočte do původní polohy.



8. Vyjměte stříkačku z lahvičky a dbejte na to, aby nedošlo ke stlačení pístu.





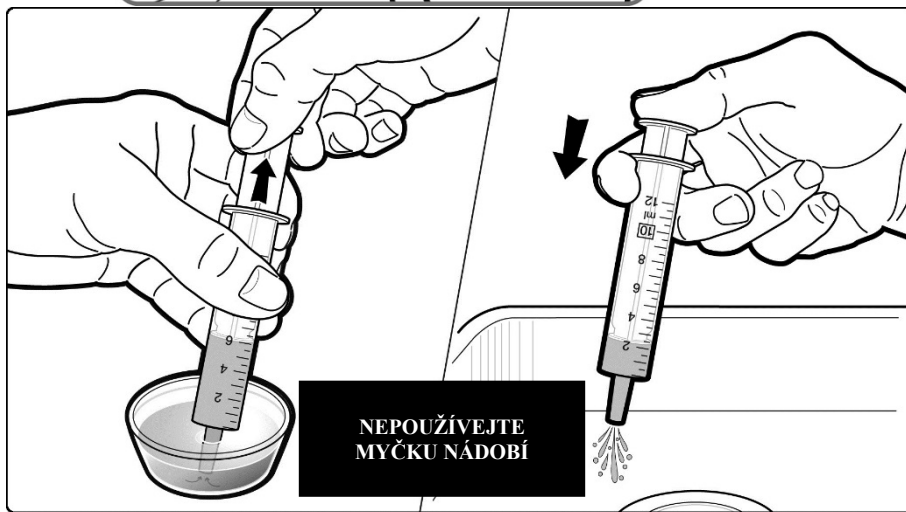
9. Držte pacienta ve vzpřímené poloze, umístěte hrot stříkačky do úst mezi vnitřní stranu tváře a jazyk. Pomalu tlačte na píst, dokud není celá dávka podána.

- Zkontrolujte, zda pacient spolkl celou dávku.
- Pokud je potřeba druhá dávka pro dokončení celkové předepsané dávky, zopakujte kroky 3 až 10.
- Vložte uzávěr zpět na lahvičku a těsně ji uzavřete. Uchovávejte ji ve svislé poloze.

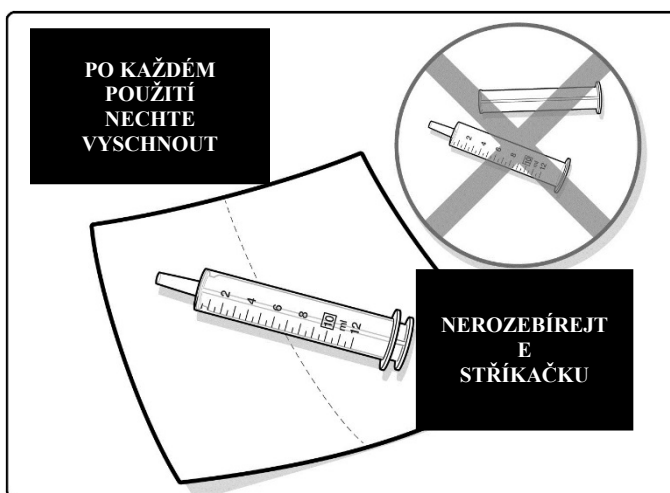


10. Omyjte vnější a vnitřní část stříkačky vodou a nechte vyschnout po každém použití, aby se mohla znovu použít další den.

- **Nemyjte v myčce na nádobí.**
- **Nerozebírejte stříkačku na jednotlivé díly, aby nedošlo k poškození.**



11. Informace o likvidaci nepoužitého léku, stříkačky a lahvičky naleznete na štítku na lahvičce.



Připravená perorální suspenze se má podávat pouze s použitím perorální dávkovací stříkačky dodávané s každým balením. Podrobnější pokyny k použití naleznete v příbalové informaci.

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Velká Británie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/06/363/016

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. listopadu 2006  
Datum posledního prodloužení registrace: 15. července 2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Červenec 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.