

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SPRYCEL 20 mg potahované tablety
SPRYCEL 50 mg potahované tablety
SPRYCEL 70 mg potahované tablety
SPRYCEL 80 mg potahované tablety
SPRYCEL 100 mg potahované tablety
SPRYCEL 140 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

SPRYCEL 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje dasatinibum 20 mg (jako dasatinibum monohydricum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 27 mg monohydrátu laktosy.

SPRYCEL 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje dasatinibum 50 mg (jako dasatinibum monohydricum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 67,5 mg monohydrátu laktosy.

SPRYCEL 70 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje dasatinibum 70 mg (jako dasatinibum monohydricum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 94,5 mg monohydrátu laktosy.

SPRYCEL 80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje dasatinibum 80 mg (jako dasatinibum monohydricum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 108 mg monohydrátu laktosy.

SPRYCEL 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje dasatinibum 100 mg (jako dasatinibum monohydricum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 135,0 mg monohydrátu laktosy.

SPRYCEL 140 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje dasatinibum 140 mg (jako dasatinibum monohydricum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 189 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

SPRYCEL 20 mg potahované tablety

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, kulatá potahovaná tableta s textem „BMS“ vyraženým na jedné straně a "527" na druhé straně.

SPRYCEL 50 mg potahované tablety

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, oválná potahovaná tableta s textem „BMS“ vyraženým na jedné straně a "528" na druhé straně.

SPRYCEL 70 mg potahované tablety

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, kulatá potahovaná tableta s textem „BMS“ vyraženým na jedné straně a "524" na druhé straně.

SPRYCEL 80 mg potahované tablety

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, trojúhelníková potahovaná tableta s textem „BMS 80“ vyraženým na jedné straně a "855" na druhé straně.

SPRYCEL 100 mg potahované tablety

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, oválná potahovaná tableta s textem „BMS 100“ vyraženým na jedné straně a "852" na druhé straně.

SPRYCEL 140 mg potahované tablety

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, kulatá potahovaná tableta s textem „BMS 140“ vyraženým na jedné straně a "857" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

SPRYCEL je indikován k léčbě dospělých pacientů s:

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

SPRYCEL je indikován k léčbě pediatrických pacientů s:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dospělí pacienti

Doporučená zahajovací dávka pro léčbu chronické fáze CML je 100 mg dasatinibu jednou denně.

Doporučená zahajovací dávka pro léčbu akcelerované, myeloidní nebo lymfoidní blastické fáze (pokročilé stadium) CML nebo Ph+ ALL je 140 mg jednou denně (viz bod 4.4).

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

Dávkování u dětí a dospívajících se stanoví dle tělesné hmotnosti (viz tabulka 1). Dasatinib se podává perorálně jednou denně ve formě potahovaných tablet přípravku SPRYCEL nebo prášku pro perorální suspenzi přípravku SPRYCEL (viz souhrn údajů o přípravku SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi). Dávku je třeba přepočítat každé 3 měsíce nebo i častěji, pokud je třeba, podle změn tělesné hmotnosti. Tablety se nedoporučují u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg; u těchto pacientů se má podávat prášek pro perorální suspenzi. Zvýšení či snížení dávky 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 tablety u pediatrických pacientů je uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Dávkování přípravku SPRYCEL tablety u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP a Ph+ ALL

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

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

Délka léčby

V klinických studiích léčba přípravkem SPRYCEL u dospělých pacientů s Ph+ CML-CP, v akcelerované, myeloidní nebo lymfoidní blastické fázi (pokročilé fázi) CML, nebo s Ph+ ALL a u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP trvala do doby 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.

V klinických studiích se léčba přípravkem SPRYCEL podávala u pediatrických pacientů s Ph+ ALL kontinuálně, přidávala se k po sobě jdoucím cyklům základní chemoterapie po dobu nejvýše dvou let. U

pacientů, kteří následně podstupují transplantaci kmenových buněk, lze přípravek SPRYCEL podávat ještě rok po transplantaci.

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

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

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

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

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

Zvyšování dávek se u pediatrických pacientů s Ph+ ALL nedoporučuje, protože u těchto pacientů se přípravek SPRYCEL podává v kombinaci s chemoterapií.

Úprava dávkování při nežádoucích účincích

Myelosuprese

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

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

Tabulka 3: Úprava dávkování při neutropenii a trombocytopenii u dospělých

Dospělí s chronickou fází CML (zahajovací dávka 100 mg jednou denně)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/nebo trombocyty < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1 Přerušete léčbu, dokud ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l a trombocyty ≥ 50 x 10⁹/l.2 Obnovte léčbu původní zahajovací dávkou.3 Jestliže je počet trombocytů < 25 x 10⁹/l a/nebo se opět objeví ANC < 0,5 x 10⁹/l po dobu > 7 dnů, zopakujte krok 1 a obnovte léčbu sníženou dávkou 80 mg jednou denně v druhé epizodě. Ve třetí epizodě dále snižte dávku na 50 mg jednou denně (u nově diagnostikovaných pacientů) nebo ji přerušete (u pacientů s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě, včetně imatinibu).
Dospělí s akcelerovanou a blastickou fází CML a Ph+ ALL (zahajovací dávka 140 mg jednou denně)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/nebo trombocyty < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1 Zkontrolujte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirace nebo biopsie kostní dřeně).2 Jestliže cytopenie nesouvisí s leukemií, přerušete léčbu, dokud ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l a trombocyty ≥ 20 x 10⁹/l, a poté obnovte léčbu původní zahajovací dávkou.3 Jestliže se opět objeví cytopenie, zopakujte krok 1 a obnovte léčbu sníženou dávkou 100 mg jednou denně (druhá epizoda) nebo 80 mg jednou denně (třetí epizoda).4 Pokud cytopenie souvisí s leukemií, zvažte zvýšení dávky na 180 mg jednou denně.

ANC: absolutní počet neutrofilů

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

	Dávka (maximální denní dávka)		
	Původní 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 leukemií (aspirace kostní dřeně nebo biopsie).	Tablety	40 mg	20 mg
2. Jestliže cytopenie nesouvisí s leukemií, 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.		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
3. Jestliže se opět objeví cytopenie, zopakujte aspiraci/biopsii a obnovte léčbu sníženou dávkou.			*

ANC: absolutní počet neutrofilů

*nižší dávka tablet není dostupná

Pokud se u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP objeví během kompletní hematologické odpovědi (CHR) neutropenie nebo trombocytopenie stupně ≥ 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.

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

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 pacientů s chronickou fází CML, kteří dostávali 100 mg jednou denně, se doporučuje snížení dávky na 80 mg jednou denně, dále pokud je to nutné, snížení z 80 mg na 50 mg jednou denně. U pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL, kteří dostávali dávku

140 mg jednou denně, se doporučuje snížení dávky na 100 mg jednou denně, dále pokud je to nutné, snížení ze 100 mg na 50 mg jednou denně. U pediatrických pacientů CML-CP s nehematologickými nežádoucími účinky; je třeba dodržovat doporučení pro snížení dávky pro výše popsané hematologické nežádoucí účinky. U pediatrických pacientů Ph+ ALL s nehematologickými nežádoucími účinky má být, pokud je třeba, dodržena jedna úroveň snížení dávky podle doporučení pro snížení výskytu hematologických nežádoucích účinků popsaných výše.

Pleurální výpotek

Jestliže je diagnostikován pleurální výpotek, má se léčba dasatinibem přerušit, dokud není pacient vyšetřen, nedojde k vymizení příznaků nebo se stav pacienta nevrátí do výchozího stavu. Jestliže se epizoda nezlepší přibližně během jednoho týdne, má se zvážit možnost nasazení diuretik, kortikosteroidů nebo obou skupin 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 snížené o jeden stupeň. Po vyřešení závažné příhody (stupeň 3 nebo 4) může být léčba obnovena ve snížené dávce odpovídající závažnosti nežádoucího účinku.

Snížení dávky při souběžném užívání silného inhibitoru CYP3A4

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

- 40 mg denně u pacientů, kteří užívají tablety SPRYCEL 140 mg denně.
- 20 mg denně u pacientů, kteří užívají tablety SPRYCEL 100 mg denně.
- 20 mg denně u pacientů, kteří užívají tablety SPRYCEL 70 mg denně.

U pacientů, kteří užívají přípravek SPRYCEL 60 mg nebo 40 mg denně, je třeba zvážit přerušování dávky přípravku SPRYCEL, dokud není inhibice CYP3A4 ukončena, nebo pokud nebyl pacient převeden na nižší dávku při podávání lékové formy prášek pro perorální suspenzi (viz souhrn údajů o přípravku SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi). Před opětovným zahájením léčby přípravkem SPRYCEL je nutná washout perioda v délce přibližně 1 týden poté, co bylo podávání inhibitoru ukončeno.

U těchto snížených dávek přípravku SPRYCEL se předpokládá, že plocha pod křivkou (AUC) se upraví na rozmezí pozorované bez inhibitoru CYP3A4; avšak klinické údaje u těchto úprav dávek u pacientů, kteří dostávali silné inhibitory CYP3A4, nejsou dostupné. Není-li přípravek SPRYCEL po snížení dávky tolerován, je třeba ukončit podávání silného inhibitoru CYP3A4, nebo přerušit podávání přípravku SPRYCEL, dokud není inhibitor vysazen. Před zvýšením dávky přípravku SPRYCEL je nutná washout perioda v délce přibližně 1 týden poté, co bylo podávání inhibitoru ukončeno.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

Pacienti s mírnou, 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.

Potahované tablety se nesmí drtit, krájet nebo žvýkat, aby se zachovala konzistence dávkování a minimalizovalo riziko dermální expozice; tablety se musí polykat celé. Potahované tablety se nemají dispergovat, protože expozice u pacientů užívajících dispergované tablety je nižší než u těch, kteří polykají celou tabletu. Pro pediatrické pacienty s Ph+ CML-CP a Ph+ ALL a pro dospělé pacienty s CML-CP, kteří nemohou polykat tablety, je také k dispozici SPRYCEL prášek pro perorální suspenzi. SPRYCEL se může podávat s jídlem nebo bez jídla a má se užívat pravidelně buď ráno nebo večer (viz bod 5.2). SPRYCEL se nemá užívat s grapefruitem nebo grapefruitovým džusem (viz bod 4.5).

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 moduluje (viz bod 4.5).

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

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, pimozid, chinidin, bepridil nebo ergotové alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin) (viz bod 4.5).

Souběžné užívání dasatinibu a antagonisty histaminu-2 (H₂) (např. famotidin), inhibitoru protonové pumpy (např. omeprazol) nebo hydroxidu hlinitého/hydroxidu hořečnatého může snížit expozici dasatinibu. Proto se nedoporučuje podávat antagonisty H₂ 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). Kvůli 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 pacientů s Ph⁺ ALL než u pacientů v chronické fázi CML. Po dobu prvních dvou měsíců je třeba provádět každý týden kompletní krevní obraz (CBC) u dospělých pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph⁺ ALL léčených dasatinibem v monoterapii, a poté jednou měsíčně nebo je-li to klinicky indikováno. U dospělých a pediatrických 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. U pediatrických pacientů s Ph⁺ ALL léčených dasatinibem v kombinaci s chemoterapií se má CBC provést před zahájením každého cyklu chemoterapie a podle klinické indikace. Během konsolidačních cyklů chemoterapie se má CBC provést každé 2 dny až do normalizace stavu (viz body 4.2 a 4.8). Myelosuprese je v zásadě reverzibilní a obvykle odezní po dočasném vysazení dasatinibu nebo po snížení dávky.

Krvácení

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 nebo Ph⁺ ALL 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, jako jsou podávání diuretik a krátkodobé podávání steroidů (viz body 4.2 a 4.8). U pacientů ve věku 65 let a starších je pravděpodobnější výskyt pleurálního výpotku, dyspnoe, kašle, perikardiálního výpotku a městnavého srdečního selhání než u mladších jedinců, a proto by měli 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 leukemií 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, palpitate, 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) by měli být pečlivě sledováni kvůli klinickým známkám 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 by mělo před znovuzahájením léčby dasatinibem následovat funkční zhodnocení. Dasatinib může být podán v původní dávce po 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, by měli být pravidelně monitorováni.

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

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

Inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL, včetně případů souvisejících s užíváním přípravku SPRYCEL, jsou spojovány s výskytem trombotické mikroangiopatie (TMA) (viz bod 4.8). Pokud se u pacienta, který užívá přípravek SPRYCEL, vyskytnou laboratorní nebo klinické nálezy spojené s TMA, má se léčba přípravkem SPRYCEL přerušit a mají se důkladně vyhodnotit příznaky TMA včetně aktivity ADAMTS13 a stanovení anti-ADAMTS13 protilátek. Pokud je protilátka proti ADAMTS13 zvýšená ve spojení s nízkou aktivitou ADAMTS13, léčba přípravkem SPRYCEL nemá být obnovena.

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 s přípravkem SPRYCEL byly u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP rezistentních/intolerantních na imatinib a u dosud neléčených pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP 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.

V pediatrických studiích s přípravkem SPRYCEL v kombinaci s chemoterapií byly u nově diagnostikovaných pediatrických pacientů s Ph+ ALL po maximálně 2 letech léčby hlášeny s léčbou

související nežádoucí účinky spojené s růstem a vývojem kostí u 1 pacienta (0,6 %). V tomto případě šlo o osteopenii 1. stupně.

Pomocné látky

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

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, itrakonazol, erythromycin, klarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefruitový džus), může zvýšit koncentraci dasatinibu. Proto se u pacientů léčených dasatinibem nedoporučuje souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (viz bod 4.2).

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 vážícími 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. Proto se souběžné užívání silných induktorů CYP3A4 a dasatinibu nedoporučuje. U pacientů, u nichž je indikován rifampicin nebo jiné induktory CYP3A4, je třeba použít alternativní léčivé přípravky s menším indukčním potenciálem tohoto enzymu. Souběžné užívání dexamethasonu, slabého induktoru CYP3A4, s dasatinibem je možné; předpokládá se, že se AUC dasatinibu snižuje přibližně o 25 % při souběžném užívání dexamethasonu, což pravděpodobně není klinicky významné.

Antagonisté histaminu-2 a inhibitory protonové pumpy

Dlouhodobé potlačování sekrece žaludeční kyseliny pomocí antagonistů H₂ nebo inhibitorů protonové pumpy (např. famotidin a omeprazol) pravděpodobně snižuje 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 H₂ nebo inhibitorů protonové pumpy (viz bod 4.4).

Antacida

Neklinické údaje prokazují, že rozpustnost dasatinibu závisí na hodnotě pH. U zdravých subjektů souběžné užití antacid hydroxidu hlinitého/hydroxidu hořečnatého s 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 použití dasatinibu a substrátu CYP3A4 může zvyšovat působení 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.

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 poradit pacientům-mužům 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 závrať nebo rozmazané vidění. Proto se při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů doporučuje opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Níže uvedené údaje odrážejí expozici přípravku SPRYCEL v monoterapii ve všech dávkách hodnocených

v klinických studiích (n=2 900), včetně 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 dospělých pacientů s chronickou fází CML byl medián léčby 29 měsíců (rozsah 0 až 92,9 měsíců). U 1 094 dospělých pacientů s pokročilou fází CML nebo Ph+ ALL byl medián léčby 6,2 měsíců (rozsah 0 až 93,2 měsíců). U 188 pacientů v pediatrických studiích byl medián léčby 26,3 měsíců (rozsah 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 dospělých pacientů léčených přípravkem SPRYCEL byla léčba kvůli nežádoucím účinkům ukončena u 520 pacientů (19 %).

Celkový bezpečnostní profil přípravku SPRYCEL u pediatrické populace s Ph+ CML-CP byl podobný profilu dospělé populace bez ohledu na lékovou formu s výjimkou, že nebyl hlášen výskyt 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 užívaného v monoterapii na trh byly u léčených pacientů hlášeny následující nežádoucí účinky, kromě laboratorních abnormalit (tabulka 5). 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 5: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Infekce a infestace	
<i>Velmi časté</i>	infekce (včetně bakteriální, virové, mykotické, nespecifikované)
<i>Časté</i>	pneumonie (včetně bakteriálních, virových a mykotických), infekce/zánět horních cest dýchacích, infekce herpetickými viry (včetně cytomegaloviru - CMV), infekční enterokolitida, sepse (včetně méně častých případů s fatálními následky)
<i>Není známo</i>	reaktivace hepatitidy B
Poruchy krve a lymfatického systému	
<i>Velmi časté</i>	myelosuprese (včetně anemie, neutropenie, trombocytopenie)
<i>Časté</i>	febrilní neutropenie
<i>Méně časté</i>	lymfadenopatie, lymfopenie
<i>Vzácné</i>	aplazie erytrocytů
Poruchy imunitního systému	
<i>Méně časté</i>	hypersenzitivita (včetně erythema nodosum)
<i>Vzácné</i>	anafylaktický šok
Endokrinní poruchy	
<i>Méně časté</i>	hypotyreóza
<i>Vzácné</i>	hypertyreóza, tyreoiditida

Poruchy metabolismismu a výživy	
<i>Časté</i>	poruchy chuti k jídlu ^a , hyperurikemie
<i>Méně časté</i>	syndrom nádorového rozpadu, dehydratace, hypoalbuminemie, hypercholesterolemie
<i>Vzácné</i>	diabetes mellitus
Psychiatrické poruchy	
<i>Časté</i>	deprese, insomnie
<i>Méně časté</i>	úzkost, stav zmatenosti, afektivní labilita, snížení libida
Poruchy nervového systému	
<i>Velmi časté</i>	bolest hlavy
<i>Časté</i>	neuropatie (včetně periferní neuropatie), závratě, dysgeusie, somnolence
<i>Méně časté</i>	krvácení do CNS ^{*b} , synkopa, tremor, amnézie, porucha rovnováhy
<i>Vzácné</i>	cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, konvulze, optická neuritida, paralýza VII. hlavového nervu, demence, ataxie
Poruchy oka	
<i>Časté</i>	poruchy vidění (zahrnující porušené vidění, rozmazané vidění a sníženou ostrost vidění), suché oči
<i>Méně časté</i>	postižení zraku, konjunktivitida, fotofobie, zvýšené slzení
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Časté</i>	tinitus
<i>Méně časté</i>	ztráta sluchu, vertigo
Srdeční poruchy	
<i>Časté</i>	měštnavé srdeční selhání/srdeční dysfunkce ^{*c} , perikardiální výpotek*, arytmie (včetně tachykardie), palpitate
<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
Cévní poruchy	
<i>Velmi časté</i>	krvácení ^{*d}
<i>Časté</i>	hypertenze, návaly horka
<i>Méně časté</i>	hypotenze, tromboflebitida, trombóza
<i>Vzácné</i>	hluboká žilní trombóza, embolie, livedo reticularis
<i>Není známo</i>	trombotická mikroangiopatie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Velmi časté</i>	pleurální výpotek*, dyspnoe
<i>Časté</i>	plicní edém*, plicní hypertenze*, plicní infiltrace, pneumonitida, kašel
<i>Méně časté</i>	plicní arteriální hypertenze, bronchospasmus, astma
<i>Vzácné</i>	plicní embolie, syndrom akutní respirační tísně
<i>Není známo</i>	intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	
<i>Velmi časté</i>	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
<i>Časté</i>	gastrointestinální krvácení*, kolitida (včetně 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*
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Méně časté</i>	hepatitida, cholecystitida, cholestáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Velmi časté</i>	kožní vyrážka ^c
<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 ^f
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
<i>Velmi časté</i>	muskuloskeletální bolest ^g
<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 ^h , růstová retardace ^h
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>Méně časté</i>	renální poškození (včetně renálního selhání), časté močení, proteinurie
<i>Není známo</i>	nefrotický syndrom
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	
<i>Vzácné</i>	potrat
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>Méně časté</i>	gynekomastie, porucha menstruace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Velmi časté</i>	periferní edém ⁱ , únava, pyrexie, edém obličeje ⁱ
<i>Časté</i>	astenie, bolest, bolest na hrudi, generalizovaný edém ^{*k} , zimnice
<i>Méně časté</i>	malátnost, jiný superficiální edém ⁱ
<i>Vzácné</i>	porucha chůze
Vyšetření	
<i>Časté</i>	úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti
<i>Méně časté</i>	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšená gama-glutamyltransferáza
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
<i>Časté</i>	kontuze

^a Zahrnuje sníženou chuť k jídlu, předčasnou nasycenost, zvýšenou chuť k jídlu.

^b Zahrnuje krvácení do centrální nervové soustavy, hematom mozku, krvácení do mozku, extradurální hematom, intrakraniální krvácení, hemoragická cévní mozková příhoda, subarachnoidální krvácení, subdurální hematom a subdurální krvácení.

^c 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.

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

^e Zahrnuje vyrážku po podání léku, erytém, multiforní 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.

^f 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.

^g Muskuloskeletální bolest hlášená během nebo po přerušení léčby.

^h Četnost hlášená v pediatrických studiích jako častá.

^j Edém závislý na gravitaci, lokalizovaný edém, periferní edém.

- ^j Zahrnuje edém spojivek, oční edém, otok očí, edém očních víček, edém obličeje, edém rtů, makulózní edém, edém úst, orbitální edém, periorbitální edém, otok obličeje.
- ^k Hyperhydratace, retence tekutin, gastrointestinální edém, generalizovaný edém, periferní edém, edém, edém způsobený onemocněním srdce, perirenální efuze, edém po výkonu, viscerální edém.
- ^l Otok genitálu, edém místa incize, edém genitálu, edém penisu, otok penisu, edém skrota, kožní otok, otok varlete, vulvovaginální otok.
- * Další podrobnosti, viz část "Popis vybraných nežádoucích účinků"

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myelosuprese

Léčba přípravkem SPRYCEL se spojuje s anemií, neutropenií a trombocytopenií. Jejich výskyt nastává 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 ≥ 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. 9 (12 %) pacientů podstoupilo odstranění tekutiny z pohrudniční dutiny (thorakotomie). 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 léčeni 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 6a.

Tabulka 6a: Vybrané nežádoucí účinky hlášené ve studii optimalizace dávkování fáze 3 (chronická fáze CML s intolerancí nebo rezistencí na imatinib)^a

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

^a Výsledky 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 6b. 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 6b: Vybrané nežádoucí účinky hlášené během studie optimalizace dávkování fáze III: Pokročilá fáze CML a Ph+ ALL^a

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

^a 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.

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

Dále byly provedeny dvě studie u celkem 161 pediatrických pacientů s Ph+ ALL, ve kterých se přípravek SPRYCEL podával v kombinaci s chemoterapií. V pivotní studii byl u 106 pediatrických pacientů podáván přípravek SPRYCEL v kombinaci s chemoterapií v režimu kontinuálního dávkování. V podpůrné studii z 55 pediatrických pacientů 35 užívalo přípravek SPRYCEL v kombinaci s chemoterapií v přerušovaném dávkovacím režimu (dva týdny léčby následované jedno až dvoutýdenním přerušením) a 20 pacientů užívalo přípravek SPRYCEL v kombinaci s chemoterapií v režimu kontinuálního dávkování. Ve skupině 126 pediatrických pacientů s Ph+ ALL léčených přípravkem SPRYCEL v režimu kontinuálního dávkování byl medián trvání léčby 23,6 měsíce (rozmezí 1,4 až 33 měsíců).

Ze 126 pediatrických pacientů s Ph+ ALL v kontinuálním dávkovacím režimu zaznamenali 2 pacienti (1,6 %) nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby. Nežádoucí účinky hlášené v těchto dvou pediatrických studiích s frekvencí $\geq 10\%$ u pacientů s kontinuálním dávkovacím režimem jsou uvedeny v tabulce 7. Poznámka: pleurální výpotek byl hlášen u 7 pacientů (5,6 %) v této skupině, a proto není zahrnutý do tabulky.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky hlášené u ≥ 10 % pediatrických pacientů s Ph+ ALL léčených přípravkem SPRYCEL v kontinuálním dávkovacím režimu v kombinaci s chemoterapií (n=126)a

Nežádoucí účinky	Procento (%) pacientů	
	Všechny stupně	Stupně 3/4
febrilní neutropenie	27,0	26,2
nausea	20,6	5,6
zvracení	20,6	4,8
bolest břicha	14,3	3,2
průjem	12,7	4,8
horečka	12,7	5,6
bolesti hlavy	11,1	4,8
snížená chuť k jídlu	10,3	4,8
únava	10,3	0

^a V pilotní studii bylo celkem 106 pacientů, 24 dostávalo alespoň jednu prášek pro perorální suspenzi, z nichž 8 dostalo výhradně prášek pro perorální suspenzi.

Abnormality laboratorních hodnot

Hematologie

Ve studii fáze III s nově diagnostikovanou chronickou fází CML byly po 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 č. 8.

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

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

^a Výsledky hlášené ze studie optimalizace dávkování fáze 3 ve 2letém sledování.

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

^c 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 ≤ 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 přerušeni 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 přerušeni léčby. Ve fázi III studie optimalizace dávkování u chronické fáze CML bylo zvýšení transamináz nebo bilirubinu stupně 3 nebo 4 hlášeno u ≤ 1 % pacientů s podobně nízkou incidencí ve čtyřech léčebných skupinách. Ve 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 hypokalcémii 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 přípravku SPRYCEL podávaný jako monoterapie u pediatrických pacientů s Ph+ CML-CP byl srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých. Bezpečnostní profil přípravku SPRYCEL podávaný v kombinaci s chemoterapií u pediatrických pacientů s Ph+ ALL byl shodný se známým bezpečnostním profilem přípravku SPRYCEL u dospělých a s očekávanými nežádoucími účinky chemoterapie, s výjimkou nižšího výskytu pleurálního výpotku u pediatrických pacientů ve srovnání s dospělými.

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

V pediatrických studiích s ALL byl výskyt laboratorních abnormalit shodný se známým profilem laboratorních parametrů u dospělých v kontextu pacienta s akutní leukémií, který dostával základní chemoterapeutický režim.

Zvláštní populace

I když byl bezpečnostní profil přípravku SPRYCEL u starších pacientů obdobný tomu v populaci mladší, u pacientů ve věku ≥ 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 β . 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 signalizačních drah zahrnujících kinázy ze skupiny SRC (LYN, HCK) a overexprese 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 nesoucích buněčné linie CML derivované od pacientů a rostoucí na různých místech včetně centrálního nervového systému.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studii fáze I byly pozorovány hematologické 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 ≥ 65 let a 5 % ve věku ≥ 75 let.

Chronická fáze CML – nově diagnostikovaná

Mezinárodní otevřená multicentrická randomizovaná komparativní studie fáze III byla provedena u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML. Pacienti byli randomizováni buď do skupiny 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 s 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 ≥ 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. Přerušeni léčby během 12 měsíců v důsledku progresse onemocnění nastalo u 3 % pacientů ze skupiny léčených přípravkem SPRYCEL a u 5 % pacientů léčených imatinibem.

Po minimálním 60měsíčním sledování bylo stále léčeno léčbou první volby 60 % pacientů randomizovaných do skupiny SPRYCEL a 63 % pacientů randomizovaných do skupiny s imatinibem. Přerušení léčby během 60 měsíců v důsledku progresu onemocnění nastalo u 11 % pacientů léčených přípravkem SPRYCEL a u 14 % pacientů léčených imatinibem.

Výsledky účinnosti znázorňuje tabulka 9. 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 9: Výsledky účinnosti ze studie fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází CML

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-value
Odpověď (95% CI)			
Cytogenetická odpověď			
ve 12 měsících			
cCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4–89,4)	73,5% (67,7–78,7)	—
ve 24 měsících			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
ve 36 měsících			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
ve 48 měsících			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
v 60 měsících			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Velká molekulární odpověď^c			
12 měsíců	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 měsíců	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	—
36 měsíců	69,1% (63,1–74,7)	56,2% (49,9–62,3)	—
48 měsíců	75,7% (70,0–80,8)	62,7% (56,5–68,6)	—
60 měsíců	76,4% (70,8–81,5)	64,2% (58,1–70,1)	p=0,0021
Poměr rizika (Hazard Ratio=HR)			
ve 12 měsících (99,99% CI)			
Doba k dosažení cCCyR	1,55 (1,0–2,3)		p< 0,0001*
Doba k dosažení MMR	2,01 (1,2–3,4)		p< 0,0001*
Doba trvání cCCyR	0,7 (0,4–1,4)		p< 0,035
ve 24 měsících (95% CI)			
Doba k dosažení cCCyR	1,49 (1,22–1,82)		—
Doba k dosažení MMR	1,69 (1,34–2,12)		—
Doba trvání cCCyR	0,77 (0,55–1,10)		—
ve 36 měsících (95% CI)			
Doba k dosažení cCCyR	1,48 (1,22–1,80)		—
Doba k dosažení MMR	1,59 (1,28–1,99)		—
Doba trvání cCCyR	0,77 (0,53–1,11)		—
ve 48 měsících (95% CI)			
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)		—
v 60 měsících (95% CI)			
Doba k dosažení cCCyR	1,46 (1,20–1,77)		p=0,0001

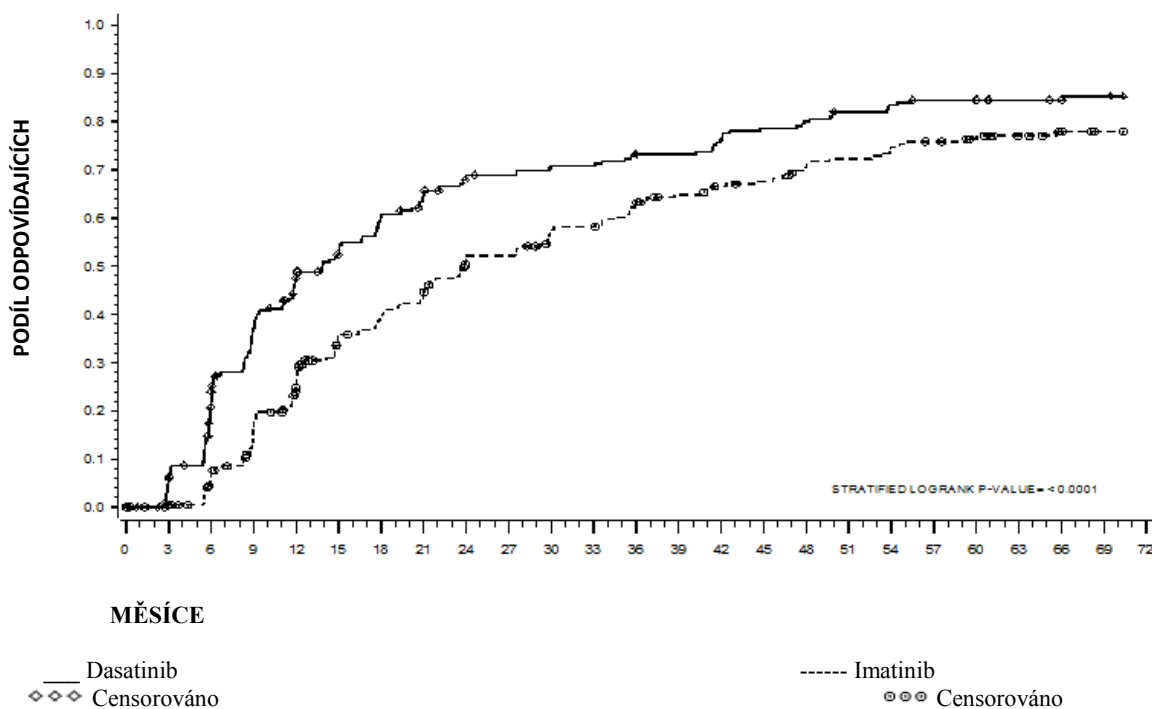
Doba k dosažení MMR	1,54 (1,25–1,89)	p<0,0001
Doba trvání cCCyR	0,79 (0,55–1,13)	p=0,1983

- ^a Potvrzená kompletní cytogenetická odpověď (cCCyR) je definována jako odpověď zaznamenaná ve dvou po sobě jdoucích vyšetřeních (v rozmezí alespoň 28 dní).
- ^b Kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) je založena na jednom cytogenetickém vyšetření kostní dřeně.
- ^c 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



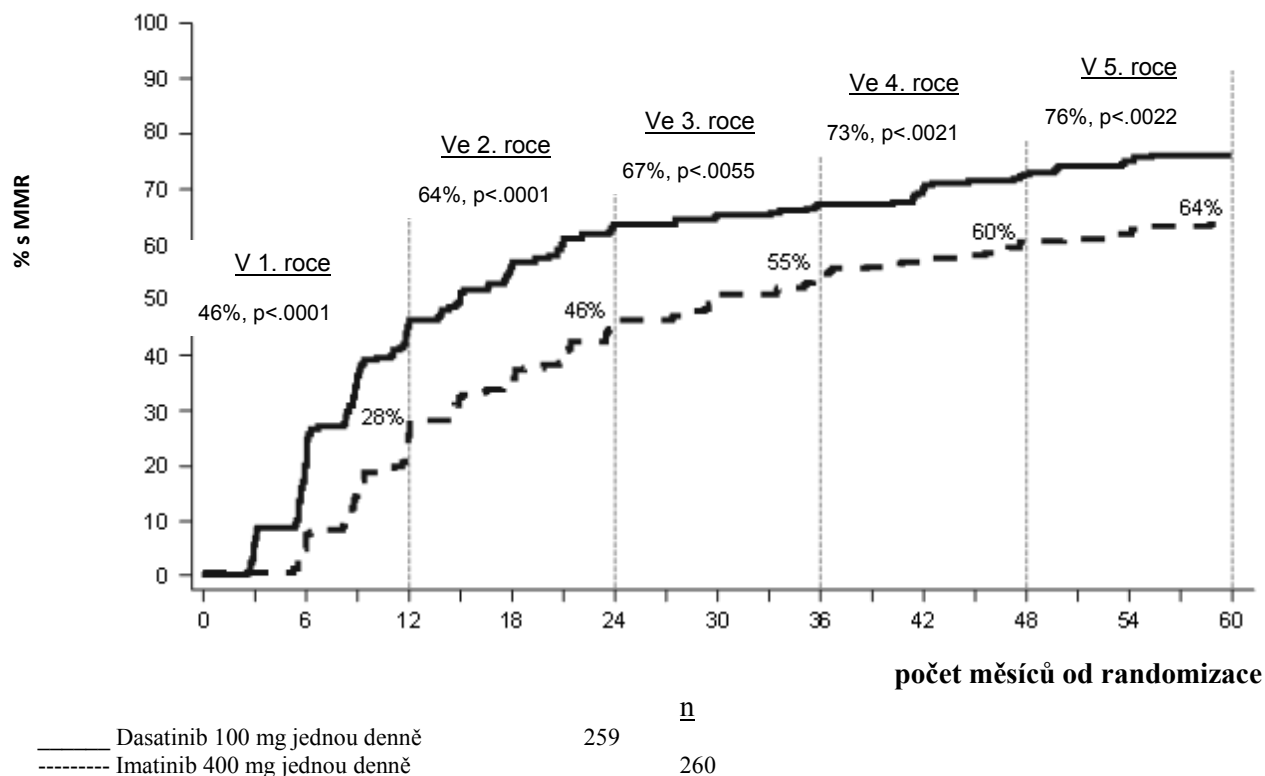
SKUPINA	# ODPOVÍDÁJÍCÍ / # RANDOMIZOVANÍ	POMĚR RIZKA (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib vs. imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

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.

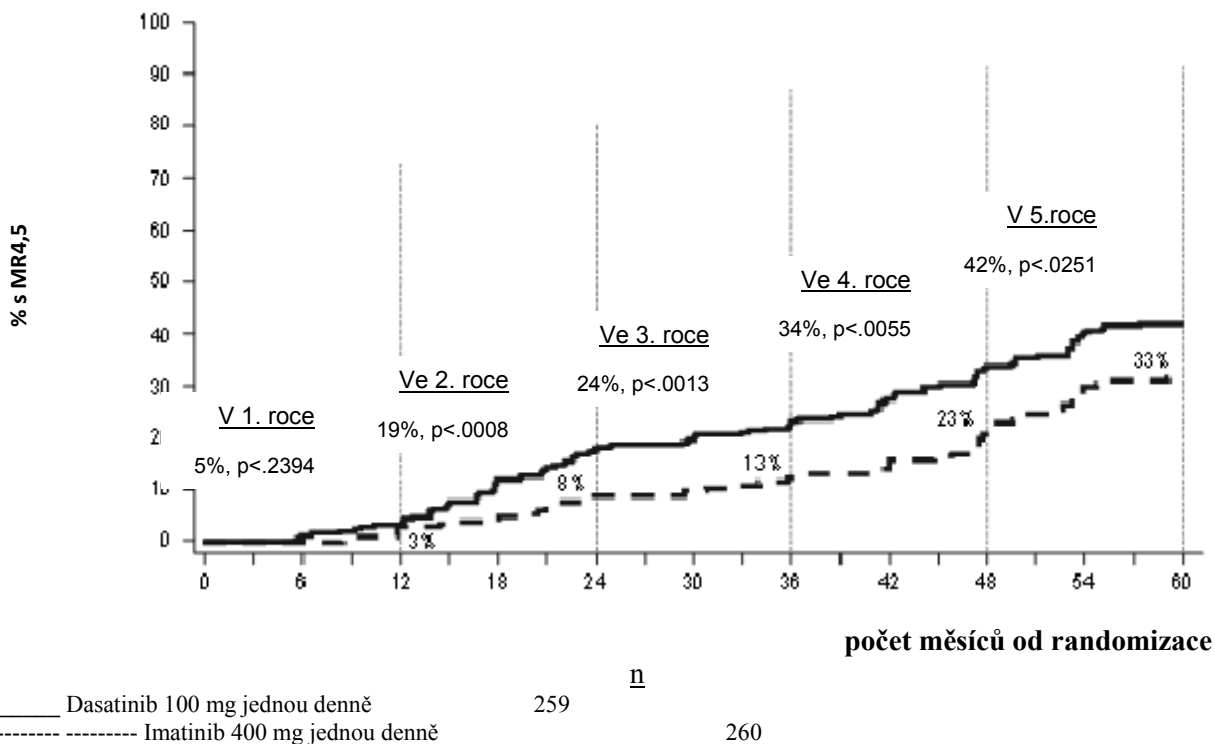
Obrázek 2: Hodnoty MMR v průběhu času – Všichni randomizovaní pacienti ve studii fáze 3 u nově diagnostikovaných pacientů s chronickou fází CML



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 %).

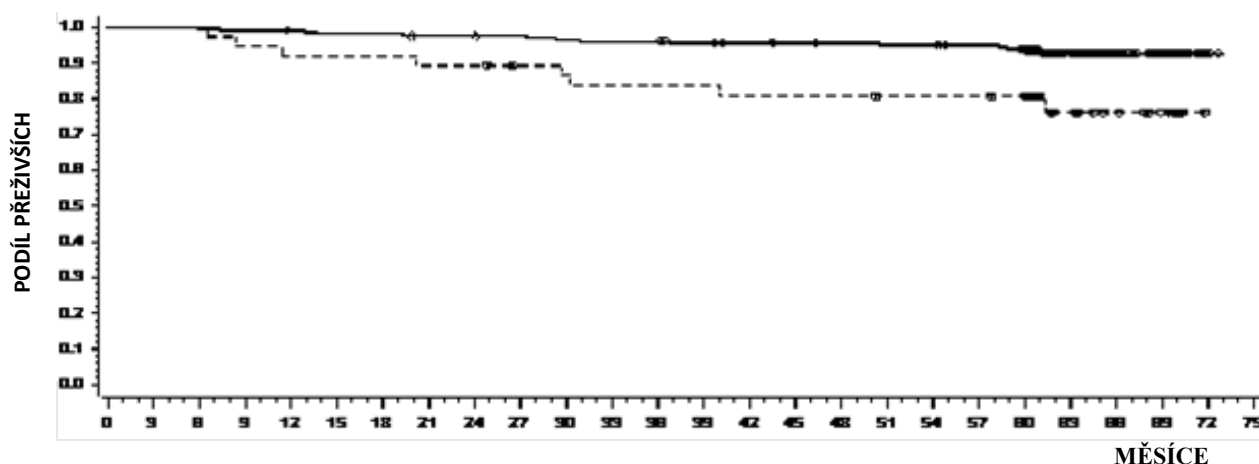
V další analýze dosáhlo časné molekulární odpovědi (definované jako hladina BCR-ABL ≤ 10 % ve 3 měsících) více pacientů ve skupině dasatinibu (84 %) oproti skupině imatinibu (64 %). Pacienti s časnou molekulární odpovědí měli nižší riziko transformace, vyšší míru přežití bez progresu (PFS) a vyšší míru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

Tabulka 10: Pacienti ve skupině dasatinibu s BCR-ABL ≤ 10 % a > 10 % ve 3 měsících

Dasatinib n = 235	Pacienti s BCR-ABL $\leq 10\%$		Pacienti s BCR-ABL $> 10\%$	
	ve 3 měsících		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 progresu (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 ≤ 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



Rizikovní pacienti

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

— $\leq 10\%$

◇◇◇ Censorováno

----- $> 10\%$

⊙⊙⊙ Censorováno

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 akceleraované 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 akceleraované 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). Přeražení 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 měsíce u dasatinibu (přičemž 44 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců) a 3 měsíce u imatinibu (přičemž 10 % pacientů je doposud léčeno po dobu > 24 měsíců). Ve skupině s dasatinibem dosáhlo kompletní hematologickou odpověď (CHR) před přeražením (cross-over) 93 % pacientů a ve skupině s imatinibem dosáhlo kompletní hematologickou odpověď (CHR) před přeražením 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 přeražením 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 zkoušeného léku atd).

Podíl velké molekulární odpovědi (definovaný jako BCR-ABL/kontrolní transkripce $\leq 0,1$ % podle RQ-PCR ve vzorcích periferní krve) byl před přeražením 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 č. 11. 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 % a-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

Otevřená jednoramenná multicentrická studie byla provedena u pacientů intolerantních nebo rezistentních na imatinib. 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. 11.

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. 11.

Lymfoidní blastická fáze CML a Ph+ ALL

Byla provedena otevřená jednoramenná multicentrická studie u pacientů v lymfoidní blastické fázi CML nebo s Ph+ ALL, kteří byli intolerantní 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 č. 11. 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 č. 11 Účinnost v jednoramenných klinických studiích^a fáze II s přípravkem SPRYCEL

	Chronická (n= 387)	Akcelerovan á (n= 174)^a	Myeloidní blastická (n= 109)^a	Lymfoidní blastická (n= 48)^a	Ph+ ALL (n= 46)
Hematologická odpověď^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Trvání MaHR (%; 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)
Cytogenetická odpověď^c (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Přežití (%; Kaplan-Meierovy odhady)					
Bez progresu 1. rok	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2. rok	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Celkem					
1 rok	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2. rok	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

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

^a Ve zvýrazněném fontu jsou uvedeny výsledky primárních cílových parametrů.

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

CHR (chronická CML): Leukocyty \leq institucionální ULN, trombocyty $<$ 450 000/mm³, 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 \leq institucionální ULN, ANC \geq 1 000/mm³, trombocyty \geq 100 000/mm³, žádné blasty ani promyelocyty v periferní krvi, blasty v kostní dřeni \leq 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 \geq 500/mm³ a $<$ 1 000/mm³ a/nebo trombocyty \geq 20 000/mm³ a \leq 100 000/mm³.

^c Kritéria cytogenetické odpovědi: kompletní (0% Ph+ metafázi) 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 dřenež 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 12 a 13.

Tabulka 12: Účinnost přípravku SPRYCEL ve studii fáze III optimalizace dávkování: imatinib rezistentní nebo intolerantní pacienti, chronická fáze CML (2leté výsledky)

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

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

^b Kritéria hematologické odpovědi (všchny odpovědi byly potvrzeny po 4 týdnech): CHR (chronická CML): Leukocyty ≤ institucionální ULN, trombocyty < 450 000/mm³, žádné blasty ani promyelocyty v periferní krvi, < 5 % myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, basofily v periferní krvi < 20 %, a žádné extramedulární postižení.

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

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

Tabulka 13: Dlouhodobá účinnost přípravku SPRYCEL ve studii fáze III optimalizace dávkování: imatinib rezistentní nebo intolerantní pacienti, chronická fáze CML^a

	Minimální doba sledování			
	1 rok	2 roky	5 let	7 let
Velká molekulární odpověď^c				
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)
Přežití bez progresse^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)
Celkové přežití				
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)

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

^b 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 14.

Tabulka 14: Účinnost přípravku SPRYCEL ve studii optimalizace dávkování fáze III: pokročilá fáze CML a Ph+ ALL (2leté výsledky)^a

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

^a Výsledky získané při doporučené úvodní dávce 140 mg jednou denně (viz bod 4.2).

^b Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po 4 týdnech): Velká hematologická odpověď (MaHR) = kompletní hematologická odpověď (CHR) + žádné známky leukemie (NEL).

CHR: leukocyty \leq institucionální ULN, ANC \geq 1 000/mm³, trombocyty \geq 100 000/mm³, 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 pro CHR, ale ANC \geq 500/mm³ a $<$ 1 000/mm³, nebo trombocyty \geq 20 000/mm³ a \leq 100 000/mm³.

^c MCyR zahrnuje jak kompletní (0% Ph+ metafáze), 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

Pediatričtí 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 s imatinibem. Devadesát sedm ze 130 pediatrických pacientů s CML-CP bylo léčeno přípravkem SPRYCEL tablety 60 mg/m² jednou denně (maximální dávka 100 mg jednou denně u pacientů s velkou plochou povrchu těla (BSA=body surface area). Pacienti byli léčeni až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Hlavní cíle účinnosti byly: kompletní cytogenetická odpověď (CCyR), hlavní cytogenetická odpověď (MCyR) a hlavní molekulární odpověď (MMR). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 15.

**Tabulka 15: Účinnost přípravku SPRYCEL u pediatrických pacientů s CML-CP
Kumulativní odpověď v průběhu minimálního sledovacího období**

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

^a Pacienti z pediatrické studie fáze II s nově diagnostikovanou CML-CP, kteří užívali perorální tablety

^b Pacienti z pediatrických studií fáze I a fáze II 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 CML-CP s rezistencí nebo intolerancí na imatinib 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 bylo 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/m². 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 zjištěné 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.

Pediatričtí pacienti s ALL

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

V této multicentrické historicky kontrolované studii fáze II s dasatinibem přidávaným ke standardní chemoterapii u 106 pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ ALL, z nichž 104 pacientů mělo potvrzenou Ph+ ALL, dostávalo dasatinib v denní dávce 60 mg/m² v kontinuálním dávkovacím režimu po dobu až 24 měsíců v kombinaci s chemoterapií. Osmdesát dva pacientů dostávalo výhradně tablety dasatinibu a 24 pacientů dostávalo alespoň jednou dasatinib prášek pro perorální suspenzi, z nichž 8 dostávalo výhradně dasatinib prášek pro perorální suspenzi. Základní chemoterapeutický režim byl stejný, jaký byl použit ve studii AIEOP-BFM ALL 2000 (standardní vícesložková chemoterapie). Primárním parametrem účinnosti bylo 3leté přežití bez příhody (EFS), což odpovídalo 65,5% (55,5; 73,7).

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

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. Variabilita expozice dasatinibu je vyšší nalačno (47 % CV) v porovnání se stavy po požití jídla s nízkým obsahem tuků (39 % CV) nebo s vysokým obsahem tuků (32 % CV).

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

Distribuce

U pacientů má dasatinib velký zdánlivý distribuční objem (2 505 l) variační koeficient (CV% 93 %), 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

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

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 leukemií nebo solidními tumory (72 dostávalo tablety a 32 prášek pro perorální suspenzi).

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

Farmakokinetika tablet dasatinibu byla hodnocena u 72 pediatrických pacientů s recidivující nebo refrakterní leukemií nebo solidními tumory při perorálních dávkách v rozmezí od 60 do 120 mg/m² jednou denně a od 50 do 110 mg/m² dvakrát denně. Údaje byly shrnuty ve dvou studiích a ukázaly, že dasatinib byl rychle absorbován. Průměrná hodnota T_{max} byla pozorována v rozmezí 0,5 až 6 hodin a průměrný poločas byl v rozmezí od 2 do 5 hodin ve všech hladinách dávek a ve všech věkových skupinách. Farmakokinetika dasatinibu ukázala proporcionalitu dávky k dávce související se zvýšením expozice pozorované u pediatrických pacientů. Mezi dětmi a dospívajícími nebyl žádný významný rozdíl PK dasatinibu. Geometrické průměry C_{max} , AUC (0-T) a AUC (INF) po podání normalizované dávky dasatinibu se zdály být podobné mezi dětmi a dospívajícími v různých dávkových hladinách. Modelová simulace populační farmakokinetiky předpokládala, že doporučené dávkování závislé na tělesné hmotnosti popsané pro tablety v bodu 4.2 předpokládá podobnou expozici jako u tablety v dávce 60 mg/m². 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 studii 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 čínskému křečička (CHO).

V konvenční studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů neovlivňoval dasatinib samčí ani samičí fertilitu, ale při dávkách přibližujících se klinickým expozičním 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 expozičních 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) úroveň 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

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Hyprolosa
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

SPRYCEL 20 mg,SPRYCEL 50 mg a SPRYCEL 70 mg potahované tablety

Al/Al blistry (kalendářní blistry nebo jednodávkové perforované blistry).

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem.

Krabička obsahující 56 potahovaných tablet ve 4 kalendářních blistrech se 14 potahovanými tabletami v každém blistru.

Krabička obsahující 60 x 1 potahovanou tabletu v jednodávkových perforovaných blistrech.

Krabička obsahující jednu lahvičku se 60 potahovanými tabletami.

SPRYCEL 80 mg,SPRYCEL 100 mg a SPRYCEL 140 mg potahované tablety

Al/Al blistry (jednodávkové perforované blistry).

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem.

Krabička obsahující 30 x 1 potahovanou tabletu v jednodávkových perforovaných blistrech.

Krabička obsahující jednu lahvičku se 30 potahovanými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Potahované tablety se skládají z jádra tablety obaleného potahem, který má zabránit působení léčivé látky na zdravotnické pracovníky. Pro správnou likvidaci tablet, které jsou neúmyslně rozdrceny nebo rozbité, se doporučuje použít latexové nebo nitrilové rukavice, aby se minimalizovalo riziko kožní expozice.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

SPRYCEL 20 mg potahované tablety

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg potahované tablety

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg potahované tablety

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg potahované tablety

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg potahované tablety

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg potahované tablety

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. listopadu 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 15. července 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Červen 2019

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