

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

SPRYCEL 20 mg filmom obalené tablety  
SPRYCEL 50 mg filmom obalené tablety  
SPRYCEL 70 mg filmom obalené tablety  
SPRYCEL 80 mg filmom obalené tablety  
SPRYCEL 100 mg filmom obalené tablety  
SPRYCEL 140 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### SPRYCEL 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 27 mg monohydrátu laktózy.

### SPRYCEL 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 67,5 mg monohydrátu laktózy.

### SPRYCEL 70 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 70 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 94,5 mg monohydrátu laktózy.

### SPRYCEL 80 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 108 mg monohydrátu laktózy.

### SPRYCEL 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 135,0 mg monohydrátu laktózy.

### SPRYCEL 140 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 140 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 189 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

#### SPRYCEL 20 mg filmom obalené tablety

Biela až šedobiela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta s označením "BMS" na jednej a "527" na druhej strane.

#### SPRYCEL 50 mg filmom obalené tablety

Biela až šedobiela, bikonvexná, oválna filmom obalená tableta s označením "BMS" na jednej a "528" na druhej strane.

#### SPRYCEL 70 mg filmom obalené tablety

Biela až šedobiela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta s označením "BMS" na jednej a "524" na druhej strane.

#### SPRYCEL 80 mg filmom obalené tablety

Biela až šedobiela, bikonvexná, trojuholníková filmom obalená tableta s označením "BMS 80" na jednej a "855" na druhej strane.

#### SPRYCEL 100 mg filmom obalené tablety

Biela až šedobiela, bikonvexná, oválna filmom obalená tableta s označením "BMS 100" na jednej a "852" na druhej strane.

#### SPRYCEL 140 mg filmom obalené tablety

Biela až šedobiela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta s označením "BMS 140" na jednej a "857" na druhej strane.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

SPRYCEL je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s:

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

SPRYCEL je indikovaný na liečbu pediatrických pacientov s:

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

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

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

#### Dávkovanie

##### Dospelí pacienti

Odporúčaná začiatková dávka v chronickej fáze CML je 100 mg dasatinibu jedenkrát denne.

Odporúčaná začiatková dávka v akcelerovanej, myeloidnej alebo lymfoidnej blastovej fáze (pokročilá fáza) CML alebo Ph+ ALL je 140 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4).

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

Dávkovanie u detí a dospievajúcich je na základe telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1). Dasatinib sa podáva perorálne jedenkrát denne buď vo forme SPRYCELU filmom obalených tabliet alebo SPRYCELU prášku na perorálnu suspenziu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku SPRYCEL

prášok na perorálnu suspenziu). Dávka sa má na základe zmien v telesnej hmotnosti prepočítat každé 3 mesiace alebo, ak je to potrebné, častejšie. Tableta sa neodporúča pre pacientov vážiacich menej ako 10 kg; u týchto pacientov sa má použiť prášok na perorálnu suspenziu. Zvýšenie alebo zníženie dávky sa odporúča na základe individuálnej reakcie pacienta a znášanlivosti. U detí vo veku do 1 roka nie sú žiadne skúsenosti s liečbou SPRYCELOM.

SPRYCEL filmom obalené tablety a SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu nie sú bioekvivalentné. Pacienti, ktorí sú schopní tablety prehĺtať a želajú si prestavenie liečby zo SPRYCELU prášku na perorálnu suspenziu na SPRYCEL tablety alebo pacienti, ktorí nie sú schopní tablety prehĺtať a želajú si prestavenie liečby z tabliet na perorálnu suspenziu, tak môžu spraviť pod podmienkou, že sa dodržia odporúčania správneho dávkovania pre liekovú formu.

Odporúčané začiatkové denné dávkovanie tabliet SPRYCELU pre pediatrických pacientov je uvedené v tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Dávkovanie tabliet SPRYCELU pre pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP alebo ALL s Ph+**

| Telesná hmotnosť (kg) <sup>a</sup> | Denná dávka (mg) |
|------------------------------------|------------------|
| 10 až menej ako 20 kg              | 40 mg            |
| 20 až menej ako 30 kg              | 60 mg            |
| 30 až menej ako 45 kg              | 70 mg            |
| minimálne 45 kg                    | 100 mg           |

<sup>a</sup> Tableta sa neodporúča pre pacientov vážiacich menej ako 10 kg; u týchto pacientov sa má použiť prášok na perorálnu suspenziu.

#### Trvanie liečby

V klinických štúdiách s dospelými s Ph+ CML-CP, akcelerovanou, myeloidnou alebo lymfoidnou blastovou fázou (pokročilou fázou) CML, alebo ALL s Ph+ a s pediatrickými pacientmi s Ph+ CML-CP sa v liečbe SPRYCELOM pokračovalo až do progresie ochorenia alebo až dovtedy, kým u pacienta nevznikla intolerancia. Účinok ukončenia liečby na dlhodobý výsledok ochorenia po dosiahnutí cytogenetickej alebo molekulárnej odpovede [vrátane úplnej cytogenetickej odpovede (complete cytogenetic response, CCyR), veľkej molekulárnej odpovede (major molecular response, MMR) a MR4.5] sa neskúmal.

V klinických štúdiách sa liečba SPRYCELOM u pediatrických pacientov s ALL s Ph+ podávala nepretržite, pridala sa k za sebou idúcim blokom základnej chemoterapie s maximálnym trvaním dvoch rokov. U pacientov, ktorí podstúpia následnú transplantáciu kmeňových buniek, sa SPRYCEL môže podávať počas ďalšieho roka po transplantácii.

Na dosiahnutie odporúčanej dávky je SPRYCEL dostupný ako 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg a 140 mg filmom obalené tablety a ako prášok na perorálnu suspenziu (10 mg/ml po príprave suspenzie). Zvýšenie alebo zníženie dávky sa odporúča na základe pacientovej odpovede a znášanlivosti.

#### Zvyšovanie dávky

V klinických štúdiách u dospelých pacientov s CML a Ph+ ALL bolo zvýšenie dávky na 140 mg jedenkrát denne (chronická fáza CML) alebo 180 mg jedenkrát denne (pokročilá fáza CML alebo Ph+ ALL) povolené u pacientov, ktorí nedosiahli hematologickú alebo cytogenetickú odpoveď pri odporúčanej začiatkovej dávke.

U pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP, ktorí tolerovali liečbu a ktorí nedosiahli hematologickú, cytogenetickú a molekulárnu odpoveď pri odporúčaných časových intervaloch sa podľa súčasných liečebných postupov odporúčajú nasledovné zvyšovania dávky uvedené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Zvyšovanie dávky u pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP**

|                | <b>Dávka (maximálna dávka na deň)</b> |                 |
|----------------|---------------------------------------|-----------------|
|                | <b>Začiatková dávka</b>               | <b>Zvýšenie</b> |
| <b>Tablety</b> | 40 mg                                 | 50 mg           |
|                | 60 mg                                 | 70 mg           |
|                | 70 mg                                 | 90 mg           |
|                | 100 mg                                | 120 mg          |

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

Úprava dávky kvôli nežiaducim reakciám

*Myelosupresia*

V klinických štúdiách sa myelosupresia zvládala prerušením liečby, redukciou dávky alebo ukončením skúšanej liečby. Transfúzia trombocytov a transfúzia erytrocytov sa použila v prípade potreby.

U pacientov s rezistentnou myelosupresiou sa použil hematopoetický rastový faktor.

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

**Tabuľka 3: Úprava dávkovania počas neutropénie a trombocytopénie u dospelých**

|                                                                                                           |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Dospelí s chronickou fázou CML (začiatková dávka 100 mg jedenkrát denne)</p>                           | <p>ANC &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l<br/>a/alebo počet trombocytov &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Prerušte liečbu až dovtedy, kým nebude ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l a počet trombocytov ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2 Pokračujte v liečbe pôvodnou začiatkovou dávkou.</li> <li>3 Ak bude počet trombocytov &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l a/alebo ak dôjde k opakovanému poklesu ANC &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l trvajúcemu dlhšie ako 7 dní, zopakujte krok 1 a pokračujte v liečbe zníženou dávkou 80 mg jedenkrát denne v druhej epizóde. V tretej epizóde, dávku ďalej znížte na 50 mg jedenkrát denne (u novo diagnostikovaných pacientov) alebo podávanie ukončíte (u pacientov rezistentných alebo netolerujúcich predošlú liečbu zahŕňajúcu imatinib).</li> </ol> |
| <p>Dospelí s akcelerovanou a blastickou fázou CML a Ph+ ALL (začiatková dávka 140 mg jedenkrát denne)</p> | <p>ANC &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l<br/>a/alebo počet trombocytov &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Overte si, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene).</li> <li>2 Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, prerušte liečbu až dovtedy, kým nebude ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l a počet trombocytov ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l a pokračujte pôvodnou začiatkovou dávkou.</li> <li>3 Ak dôjde k opakovanej cytopénii, zopakujte krok 1 a pokračujte v liečbe zníženou dávkou 100 mg jedenkrát denne (druhá epizóda) alebo 80 mg jedenkrát denne (tretia epizóda).</li> <li>4 Ak cytopénia súvisí s leukémiou, zvážte zvýšenie dávky na 180 mg jedenkrát denne.</li> </ol>                                                                                    |

ANC: absolútny počet neutrofilov

**Tabuľka 4: Úprava dávkovania počas neutropénie a trombocytopénie u pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP**

|                                                                                                                                                                                                                            | Dávka (maximálna dávka na deň) |                                  |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                            | Pôvodná<br>začiatková<br>dávka | Zníženie dávky<br>o jednu úroveň | Zníženie dávky o<br>dve úrovne |
| 1. Ak cytopénia pretrváva dlhšie ako 3 týždne, preverte, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene).                                                                                            | <b>Tablety</b>                 | 40 mg                            | 20 mg                          |
|                                                                                                                                                                                                                            |                                | 60 mg                            | 40 mg                          |
|                                                                                                                                                                                                                            |                                | 70 mg                            | 60 mg                          |
|                                                                                                                                                                                                                            |                                | 100 mg                           | 80 mg                          |
| 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, prerušte liečbu až dovtedy, kým nebude $ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75 \times 10^9/l$ a pokračujte s pôvodnou začiatkovou dávkou alebo so zníženou dávkou. |                                |                                  | *                              |
|                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                  | 20 mg                          |
|                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                  | 50 mg                          |
|                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                  | 70 mg                          |
| 3. Ak dôjde k opakovanej cytopénii, zopakujte punkciu/biopsiu kostnej drene a pokračujte v liečbe so zníženou dávkou.                                                                                                      |                                |                                  |                                |

ANC: absolútny počet neutrofilov

\*nižšia dávka v tablete nie je dostupná

Ak sa u pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP opakovane vyskytne neutropénia alebo trombocytopénia  $\geq 3$ . stupňa počas kompletnej hematologickej odpovede (complete hematologic response, CHR), liečba SPRYCELOM sa má prerušiť a potom sa môže v liečbe pokračovať so zníženou dávkou. Dočasné zníženia dávok na stredne závažné stupne cytopénie a odpoveď ochorenia sa majú vykonať podľa potreby.

U pediatrických pacientov s ALL s Ph+ sa neodporúča žiadna úprava dávky v prípadoch hematologických toxicít 1. až 4. stupňa. Ak neutropénia a/alebo trombocytopénia majú za následok oddialenie nasledujúceho bloku liečby o dlhšie ako 14 dní, liečba SPRYCELOM sa má prerušiť a má pokračovať s rovnakou hladinou dávky po začatí nasledujúceho bloku liečby. Ak neutropénia a/alebo trombocytopénia pretrvávajú a nasledujúci blok liečby sa oddiali o ďalších 7 dní, má sa vykonať vyhodnotenie kostnej drene na posúdenie celularity a percenta blastov. Ak je celularita kostnej drene  $< 10\%$ , liečba SPRYCELOM sa má prerušiť až do  $ANC > 500/\mu l$  ( $0,5 \times 10^9/l$ ), pri ktorom možno čas liečby obnoviť s úplnou dávkou. Ak je celularita kostnej drene  $> 10\%$ , možno zvážiť obnovenie liečby SPRYCELOM.

#### *Nehematologické nežiaduce reakcie*

Ak počas liečby dasatinibom vznikne stredne závažná nehematologická nežiaduca reakcia 2. stupňa, liečba sa má prerušiť až do vymiznutia tejto nežiaducej reakcie alebo návratu k pôvodným hodnotám. Má sa pokračovať s rovnakou dávkou, ak ide o prvý výskyt a dávka sa má znížiť, ak ide o opakujúcu sa nežiaducu reakciu. Ak počas liečby dasatinibom vznikne závažná nehematologická nežiaduca reakcia 3. alebo 4. stupňa, liečba sa musí prerušiť až do vymiznutia tejto nežiaducej reakcie. Potom sa môže v liečbe pokračovať s použitím redukovanej dávky v závislosti od začiatkovej závažnosti nežiaducej reakcie. U pacientov s chronickou fázou CML, ktorí dostávali dávku 100 mg jedenkrát denne sa odporúča dávku znížiť na 80 mg jedenkrát denne, v prípade potreby ďalej znížiť z 80 mg jedenkrát denne na 50 mg jedenkrát denne. U pacientov s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL, ktorí dostávali dávku 140 mg jedenkrát denne sa odporúča dávku znížiť na 100 mg jedenkrát denne, v prípade potreby ďalej znížiť zo 100 mg jedenkrát denne na 50 mg jedenkrát denne. U pediatrických pacientov s CML-CP s nehematologickými nežiaducimi reakciami sa má postupovať podľa odporúčaní na zníženie dávky pre hematologické nežiaduce reakcie, ktoré sú opísané vyššie. U pediatrických pacientov s ALL s Ph+ s nehematologickými nežiaducimi reakciami, sa má v prípade potreby znížiť dávka o jednu úroveň podľa odporúčaní na zníženie dávky pre hematologické nežiaduce reakcie, ktoré sú opísané vyššie.

### *Pleurálny výpotok*

Ak je diagnostikovaný pleurálny výpotok, liečba dasatinibom sa má prerušiť až kým bude pacient vyšetrený, asymptomatický alebo sa vráti k pôvodným hodnotám. Ak sa udalosť nezlepší približne počas jedného týždňa, má sa zvážiť postup s použitím diuretík alebo kortikosteroidov alebo oboch súčasne (pozri časti 4.4 a 4.8). Po vyjasnení prvej udalosti, sa má zvážiť opätovné nasadenie dasatinibu v dávke na rovnakej úrovni. Po vyjasnení nasledujúcej udalosti, sa má opätovne nasadiť dasatinib v zníženej dávke o jednu úroveň. Po vyjasnení závažnej udalosti (stupeň 3. alebo 4.), môže liečba, ak je to vhodné, pokračovať so zníženou dávkou v závislosti od začiatkovej závažnosti nežiaducej reakcie.

### *Zníženie dávky pri súbežnom používaní silných inhibítorov CYP3A4*

Súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP3A4 a grapefruitového džúsu so SPRYCELOM sa má vyhnúť (pozri časť 4.5). Ak je to možné, má sa vybrať alternatívna súbežná liečba bez alebo s minimálnym potenciálom enzýmovej inhibície. Ak sa SPRYCEL musí podávať so silným inhibítorom CYP3A4, zvážte zníženie dávky na:

- 40 mg denne u pacientov užívajúcich SPRYCEL 140 mg tabletu denne.
- 20 mg denne u pacientov užívajúcich SPRYCEL 100 mg tabletu denne.
- 20 mg denne u pacientov užívajúcich SPRYCEL 70 mg tabletu denne.

U pacientov užívajúcich SPRYCEL 60 mg alebo 40 mg denne, zvážte prerušenie podávania SPRYCELU pokým sa neukončí liečba inhibítorom CYP3A4 alebo prestavenie na nižšiu dávku s liekovou formou prášok na perorálnu suspenziu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu). Pred opätovným začatím podávania SPRYCELU ponechajte po ukončení podávania inhibítora obdobie vyplavenia liečiva („washout“) približne 1 týždeň.

Predpokladá sa, že tieto znížené dávky SPRYCELU upravujú plochu pod krivkou (AUC, area under the curve) na rozsah pozorovaný bez inhibítorov CYP3A4; klinické údaje s týmito úpravami dávok u pacientov, ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4 však nie sú dostupné. Ak po znížení dávky SPRYCEL nie je tolerovaný, buď ukončíte liečbu silným inhibítorom CYP3A4 alebo prerušte liečbu SPRYCELOM pokým sa neukončí liečba inhibítorom. Pred zvýšením dávky SPRYCELU ponechajte po ukončení podávania inhibítora obdobie vyplavenia liečiva („washout“) približne 1 týždeň.

### Osobitné populácie

#### Starší ľudia

U týchto pacientov sa nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely súvisiace s vekom. U starších ľudí nie je potrebné osobitné odporúčanie dávkovania.

#### Porucha funkcie pečene

Pacienti s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene môžu dostávať odporúčanú začiatkovú dávku. SPRYCEL sa však musí používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

#### Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie so SPRYCELOM u pacientov so zníženou funkciou obličiek (zo štúdie pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML boli vylúčení pacienti s koncentráciou kreatinínu v sére > 3-násobok hornej hranice normálneho rozpätia a zo štúdií pacientov s chronickou fázou CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom boli vylúčení pacienti s koncentráciou kreatinínu v sére > 1,5-násobok hornej hranice normálneho rozpätia). Vzhľadom na to, že renálny klírens dasatinibu a jeho metabolitov je < 4 %, u pacientov s renálnou insuficienciou sa neočakáva pokles celkového telesného klírnsu.

### Spôsob podávania

SPRYCEL sa musí podávať perorálne.

Filmom obalené tablety sa nesmú drviť, deliť ani žuvať, aby sa zachovala konzistencia dávkovania a minimalizovalo sa riziko dermálnej expozície, musia sa prehltnúť vcelku. Filmom obalené tablety sa

nesmú rozpúšťať, pretože expozícia u pacientov užívajúcich rozpustenú tabletu je nižšia ako u tých, ktorí prehltajú celú tabletu. SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu je dostupný aj pre pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP a ALL s Ph+ a dospelých pacientov s CML-CP, ktorí nevedia tablety prehltáť.

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

### 4.3 Kontraindikácie

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Klinicky významné interakcie

Dasatinib je substrátom a inhibítorom cytochrómu P450 (CYP) 3A4. Z tohto dôvodu existuje možnosť interakcie s inými súbežne podávanými liekmi, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP3A4 alebo ktoré modulujú aktivitu CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dasatinibu a liekov alebo látok, ktoré silne inhibujú CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, erytromycín, klaritromycín, ritonavir, telitromycín, grapefruitový džús) môže zvýšiť expozíciu dasatinibu. Z tohto dôvodu sa u pacientov liečených dasatinibom neodporúča súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dasatinibu a liekov, ktoré indukujú CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital alebo rastlinné lieky obsahujúce *Hypericum perforatum*, známy aj ako Ľubovník bodkovaný), môže značne znížiť expozíciu dasatinibu, a tým prípadne zvýšiť riziko zlyhania liečby. Preto sa u pacientov liečených dasatinibom má zvoliť súbežné podávanie alternatívnych liekov s menším potenciálom pre indukciu CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dasatinibu a substrátu CYP3A4 môže zvýšiť expozíciu substrátu CYP3A4. Z tohto dôvodu je potrebná opatrnosť, ak sa dasatinib podáva súbežne so substrátmi CYP3A4 s úzkou terapeutickou šírkou, ako sú astemizol, terfenadín, cisaprid, pimoqid, chinidín, bepridil alebo námeľové alkaloidy (ergotamín, dihydroergotamín) (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dasatinibu a histamínového-2 (H<sub>2</sub>) antagonistu (napr. famotidínu), inhibítora protónovej pumpy (napr. omeprazolu) alebo hydroxidu hlinitého/hydroxidu horečnatého môže znížiť expozíciu dasatinibu. Preto sa H<sub>2</sub>-antagonisty a inhibítory protónovej pumpy neodporúčajú a prípravky s obsahom hydroxidu hlinitého/hydroxidu horečnatého sa majú podať 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po podaní dasatinibu (pozri časť 4.5).

#### Špeciálne populácie

Na základe záverov farmakokinetickej štúdie s jednorazovou dávkou, pacienti s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene môžu dostávať odporúčanú začiatkovú dávku (pozri časť 5.2). Z dôvodu obmedzení klinickej štúdie sa odporúča opatrnosť pri podávaní dasatinibu pacientom s poruchou funkcie pečene.

#### Významné nežiaduce reakcie

##### Myelosupresia

Liečba dasatinibom sa spája s anémiou, neutropéniou a trombocytopéniou. Ich výskyt je skorší a častejší u pacientov v pokročilej fáze CML alebo s ALL s Ph+ ako u pacientov v chronickej fáze CML. U dospelých pacientov s pokročilou fázou CML alebo s ALL s Ph+ liečených dasatinibom ako monoterapiou sa kontrola kompletného krvného obrazu (CBCs, complete blood counts) musí vykonávať raz za týždeň počas prvých 2 mesiacov a potom raz za mesiac alebo ak je to klinicky indikované. U dospelých a pediatrických pacientov s chronickou fázou CML sa kontrola kompletného krvného obrazu musí vykonávať raz za 2 týždne počas 12 týždňov, potom raz za 3 mesiace alebo ak je to klinicky indikované. U pediatrických pacientov s ALL s Ph+ liečených dasatinibom v kombinácii s

chemoterapiou sa má kontrola CBCs vykonať pred začatím každého bloku chemoterapie a ak je to klinicky indikované. Počas konsolidačných blokov chemoterapie, sa má kontrola CBCs vykonať každé 2 dni až do zotavenia (pozri časti 4.2 a 4.8). Myelosupresia je spravidla reverzibilná a zvyčajne je zvládnuteľná dočasným prerušením liečby dasatinibom alebo znížením dávky.

#### Krvácanie

U pacientov s chronickou fázou CML (n=548) malo 5 pacientov (1 %) užívajúcich dasatinib krvácanie 3. alebo 4. stupňa. V klinických štúdiách s pacientmi s pokročilou fázou CML, ktorí užívali odporúčanú dávku SPRYCELU (n=304) sa u 1 % pacientov vyskytlo ťažké krvácanie do centrálneho nervového systému (CNS). Jeden prípad bol smrteľný a spájal sa s trombocytopéniou 4. stupňa podľa Všeobecných kritérií toxicity (Common Toxicity Criteria, CTC). Gastrointestinálne krvácanie 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u 6 % pacientov s pokročilou fázou CML a obvykle si vyžadovalo prerušenie liečby a podanie transfúzií. Krvácanie iného druhu 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u 2 % pacientov s pokročilou fázou CML. Väčšina nežiaducich reakcií spojených s krvácaním u týchto pacientov zvyčajne súvisela s trombocytopéniou 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.8). Okrem toho hodnotenia krvných doštičiek *in vitro* a *in vivo* poukázali na to, že liečba SPRYCELOM reverzibilne ovplyvňuje aktiváciu krvných doštičiek.

Opatrnosť je potrebná, ak sa u pacientov vyžaduje užívanie liekov, ktoré potláčajú funkciu krvných doštičiek alebo antikoagulancií.

#### Retencia tekutín

Používanie dasatinibu sa spája s retenciou tekutín. V klinickej štúdii fázy III u pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, sa hlásila retencia tekutín 3. alebo 4. stupňa u 13 pacientov (5 %) v skupine liečenej dasatinibom a u 2 pacientov (1 %) v skupine liečenej imatinibom po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania (pozri časť 4.8). Zo všetkých pacientov s chronickou fázou CML liečených SPRYCELOM sa u 32 pacientov (6 %), ktorí dostávali SPRYCEL v odporúčanej dávke (n=548) vyskytla závažná retencia tekutín. V klinických štúdiách s pacientmi s pokročilou fázou CML alebo ALL s Ph+, ktorí dostávali SPRYCEL v odporúčanej dávke (n=304) sa hlásila retencia tekutín 3. alebo 4. stupňa u 8 % pacientov, zahŕňajúca pleurálny výpotok 3. alebo 4. stupňa hlásený u 7 % pacientov a perikardiálny výpotok 3. alebo 4. stupňa hlásený u 1 % pacientov. U týchto pacientov sa hlásil pľúcny edém 3. alebo 4. stupňa a pľúcna hypertenzia 3. alebo 4. stupňa u 1 % pacientov.

Pacienti, u ktorých vzniknú príznaky svedčiace o pleurálnom výpotku, ako je dyspnoe alebo suchý kašeľ, musia byť vyšetrení pomocou röntgenu hrudníka. Pleurálny výpotok 3. alebo 4. stupňa si môže vyžadovať torakocentézu a oxygenoterapiu. Nežiaduce reakcie retencie tekutín boli zvyčajne zvládnuté pomocou podporných opatrení zahŕňajúcich podávanie diuretík a krátkodobé podávanie steroidov (pozri časti 4.2 a 4.8). U pacientov vo veku 65 rokov a starších je viac pravdepodobný výskyt pleurálneho výpotku, dyspnoe, kašľa, perikardiálneho výpotku a kongestívneho zlyhania srdca než u mladších pacientov, a preto majú byť starostlivo sledovaní. U pacientov s prítomnosťou pleurálneho výpotku sa hlásili aj prípady chylotoraxu (pozri časť 4.8).

#### Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)

PAH (prekapilárna pľúcna hypertenzia potvrdená pravostrannou katetrizáciou srdca) sa hlásila v súvislosti s liečbou dasatinibom (pozri časť 4.8). V týchto prípadoch sa hlásila PAH po začatí liečby dasatinibom, a to po viac ako jednom roku liečby.

Pacienti majú byť vyšetrení na prejavy a príznaky základného kardiopulmonálneho ochorenia pred začatím liečby dasatinibom. Na začiatku liečby sa má vykonať echokardiografia u každého pacienta s prítomnými príznakmi srdcového ochorenia a má sa zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi srdcového alebo pľúcneho ochorenia. Pacienti u ktorých sa po začatí liečby vyvinie dyspnoe a únava, majú byť vyšetrení na vylúčenie bežných etiológií zahŕňajúce pleurálny výpotok, pľúcny edém, anémiu alebo pľúcnu infiltráciu. V súlade s odporúčaniami manažmentu nehematologických nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2) sa má dávka dasatinibu znížiť alebo sa má liečba prerušiť počas tohto vyšetrenia. Ak sa nenájde vysvetlenie alebo ak po znížení dávky alebo prerušení liečby nedôjde k žiadnemu zlepšeniu, má sa uvažovať o diagnóze PAH. Diagnostický prístup sa má riadiť

štandardnými postupmi. Ak sa potvrdí PAH, liečba dasatinibom sa má trvale ukončiť. Monitorovanie sa má vykonávať podľa štandardných postupov. Zlepšenie hemodynamických a klinických parametrov sa pozorovalo u pacientov liečených dasatinibom s PAH po ukončení liečby dasatinibom.

#### Predĺženie QT intervalu

Údaje *in vitro* svedčia o tom, že dasatinib môže predĺžiť repolarizáciu srdcových komôr (QT interval) (pozri časť 5.3). Z 258 pacientov liečených dasatinibom a z 258 pacientov liečených imatinibom s minimálne 60 mesačným následným sledovaním v štúdií fázy III s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, 1 pacient (<1 %) v každej skupine mal predĺžený QTc ako nežiaducu reakciu. Medián zmien vo QTcF podľa východiskových hodnôt bol 3,0 ms u pacientov liečených dasatinibom v porovnaní s 8,2 ms u pacientov liečených imatinibom. Jeden pacient (< 1 %), v každej skupine mal QTcF > 500 ms. U 865 pacientov s leukémiou liečených dasatinibom v klinických štúdiách fázy II boli priemerné zmeny od východiskových hodnôt QTc intervalu s korekciou podľa metódy Fridericia (QTcF) 4 - 6 ms; horné 95 % intervaly spoľahlivosti pre všetky priemerné zmeny od východiskových hodnôt boli < 7 ms (pozri časť 4.8).

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

Dasatinib sa musí podávať opatrne pacientom, u ktorých došlo alebo u ktorých môže dôjsť k predĺženiu QTc. Toto zahŕňa pacientov s hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou, pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT, pacientov užívajúcich antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT a pacientov liečených vysokými kumulatívnymi dávkami antracyklínu. Hypokaliémia alebo hypomagneziémia sa majú pred podaním dasatinibu upraviť.

#### Nežiaduce reakcie na srdce

Dasatinib sa skúmal v randomizovanej klinickej štúdií s 519 pacientmi s novo diagnostikovanou CML v chronickej fáze, ktorá zahŕňala pacientov s predošlými srdcovým ochoreniami. Nežiaduce reakcie na srdce z kongestívneho srdcového zlyhania/srdcovej dysfunkcie, perikardiálneho výpotku, arytmií, palpitácií, predĺženie QT intervalu a infarkt myokardu (vrátane úmrtia) sa hlásili u pacientov užívajúcich dasatinib. Nežiaduce srdcové udalosti boli častejšie u pacientov s rizikovými faktormi alebo so srdcovým ochorením v anamnéze. Pacienti s rizikovými faktormi (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes) alebo srdcovým ochorením v anamnéze (napr. predošlá perkutánná koronárna intervencia, dokázané ochorenie koronárnych artérií) majú byť starostlivo sledovaní pre klinické prejavy alebo príznaky zhodné so srdcovou dysfunkciou, ako je bolesť na hrudníku, skrátené dýchanie a potenie.

Ak sa tieto klinické prejavy alebo príznaky vyvinú, lekárom sa odporúča prerušiť podávanie dasatinibu a zvážiť potrebu alternatívnej liečby špecifickej pre CML. Po vyhodnotení, má byť pred obnovením liečby dasatinibom vykonané funkčné posúdenie. Dasatinib môže byť znovu nasadený v pôvodnej dávke pri miernych/stredne závažných nežiaducich reakciách ( $\leq 2$ . stupeň) a môže pokračovať na úrovni redukovanej dávky pri závažných nežiaducich reakciách ( $\geq 3$ . stupeň) (pozri časť 4.2). Pacienti pokračujúci v liečbe, majú byť pravidelne monitorovaní.

Pacienti s nekontrolovaným alebo závažným kardiovaskulárnym ochorením neboli zaradení do klinických štúdií.

#### Trombotická mikroangiopatia (TMA)

Inhibitory BCR-ABL-tyrozínkinázy sa spájali so vznikom trombotickej mikroangiopatie (TMA), čo zahŕňa hlásenia jednotlivých prípadov hlásených pre liek SPRYCEL (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta, ktorý užíva SPRYCEL, spájajú laboratórne alebo klinické nálezy s výskytom TMA, liečba SPRYCELOM sa má prerušiť a má sa vykonať dôkladné vyhodnotenie TMA vrátane aktivity ADAMTS13 a stanovenia protilátok proti ADAMTS13. Ak sú zvýšené protilátky proti ADAMTS13 v kombinácii s nízkou aktivitou ADAMTS13, v liečbe SPRYCELOM sa nesmie pokračovať.

#### Reaktivácia hepatitídy B

Reaktivácia hepatitídy B u pacientov, ktorí sú chronickými prenášačmi tohto vírusu, sa vyskytla v prípade, že títo pacienti užívali inhibitory BCR-ABL-tyrozínkinázy. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie.

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby liekom SPRYCEL. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby je potrebné konzultovať s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu liekom SPRYCEL, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

#### Účinky na rast a vývoj u pediatrických pacientov

V pediatrických klinických skúšaniach so SPRYCELOM s pediatrickými pacientmi s Ph+ CML-CP rezistentnými/intolerantnými na imatinib a s predtým neliečenými pediatrickými pacientmi s Ph+ CML-CP po minimálne 2 rokoch liečby sa hlásili nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou spojené s rastom kostí a vývojom u 6 (4,6 %) pacientov, jedna z nich bola závažnej intenzity (spomalenie rastu 3. stupňa). Týchto 6 hlásení zahŕňalo hlásenia oneskorenej fúzie epifýz, osteopéniu, spomalenie rastu a gynekomastiu (pozri časť 5.1). Tieto výsledky je ťažké interpretovať v kontexte chronických ochorení, ako je CML a je potrebné dlhodobé následné sledovanie.

V pediatrických skúšaniach so SPRYCELOM v kombinácii s chemoterapiou sa u novo diagnostikovaných pediatrických pacientov s ALL s Ph+ po maximálne 2 rokoch liečby hlásili nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou spájajúce sa s rastom kostí a vývojom u 1 (0,6 %) pacienta. Tento prípad bola osteopénia 1. stupňa.

V klinických skúšaniach sa u pediatrických pacientov liečených SPRYCELOM pozorovalo spomalenie rastu (pozri časť 4.8). Po maximálne 2 rokoch liečby sa pozoroval klesajúci trend v očakávanej výške v rovnakej miere ako pri použití samotnej chemoterapie, bez ovplyvnenia očakávanej telesnej hmotnosti a BMI a bez spojitosti s hormonálnymi abnormalitami alebo inými laboratórnymi parametrami. U pediatrických pacientov sa odporúča sledovanie rastu a vývoja kostí.

#### Pomocné látky

##### Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu, monohydrát. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie dasatinibu

Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že dasatinib je substrátom CYP3A4. Súbežné užívanie dasatinibu a liekov alebo látok, ktoré silne inhibujú CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, erytromycín, klaritromycín, ritonavir, telitromycín, grapefruitový džús) môže zvýšiť expozíciu dasatinibu. Preto sa u pacientov liečených dasatinibom neodporúča systémové podávanie silného inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.2).

V klinicky relevantných koncentráciách sa v priemere 96 % dasatinibu viaže na plazmatické proteíny na základe *in vitro* experimentov. Neboli vykonané štúdie hodnotiace interakcie dasatinibu s inými liekmi viažucimi sa na proteíny. Potenciál pre zámenu a jej klinická dôležitosť nie je známa.

#### Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie dasatinibu

Keď sa dasatinib podával počas 8 dní večer so 600 mg rifampicínu, silným induktorom CYP3A4, hodnota AUC dasatinibu sa znížila o 82 %. Iné lieky, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo rastlinné lieky obsahujúce *Hypericum perforatum*, známy aj ako Ľubovník bodkovaný), môžu tiež zvýšiť metabolizmus a znížiť plazmatické koncentrácie dasatinibu. Z tohto dôvodu sa neodporúča súbežné užívanie silných induktorov CYP3A4 s dasatinibom. U pacientov, u ktorých je indikovaný rifampicín alebo iné induktory CYP3A4, sa majú použiť alternatívne lieky s menším potenciálom pre enzýmovú indukciu. Súbežné používanie dexametazónu, slabého induktora CYP3A4, s dasatinibom je dovolené; predpokladá sa, že AUC dasatinibu sa pri súbežnom používaní s dexametazónom zníži približne o 25 %, čo pravdepodobne nebude klinicky významné.

#### Antagonisty H<sub>2</sub>-histamínového receptora a inhibítory protónovej pumpy

Dlhodobá supresia sekrécie žalúdočnej kyseliny spôsobená H<sub>2</sub>-antagonistami alebo inhibítormi protónovej pumpy (napr. famotidínom a omeprazolom) pravdepodobne zníži expozíciu dasatinibu. V štúdiu jednorazovej dávky u zdravých jedincov podanie famotidínu 10 hodín pred jednorazovou dávkou SPRYCELU znížilo expozíciu dasatinibu o 61 %. V štúdiu so 14 zdravými dobrovoľníkmi pri podaní jednorazovej 100 mg dávky SPRYCELU 22 hodín počas štvrtého dňa, 40 mg dávka omeprazolu znížila v rovnovážnom stave hodnotu AUC dasatinibu o 43 % a hodnotu C<sub>max</sub> dasatinibu o 42 %. U pacientov liečených SPRYCELOM sa má namiesto H<sub>2</sub>-antagonistov alebo inhibítorov protónovej pumpy zvážiť použitie antacid (pozri časť 4.4).

#### Antacidá

Predklinické údaje potvrdzujú, že rozpustnosť dasatinibu závisí od pH. U zdravých jedincov súbežné užívanie antacid obsahujúcich hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý so SPRYCELOM znížilo hodnotu AUC jednorazovej dávky SPRYCELU o 55 % a C<sub>max</sub> o 58 %. Keď však boli antacidá podané 2 hodiny pred jednorazovou dávkou SPRYCELU, nepozorovali sa žiadne významné zmeny v koncentrácii ani expozícii dasatinibu. Z tohto dôvodu sa antacidá môžu podať 2 hodín pred alebo 2 hodiny po podaní SPRYCELU (pozri časť 4.4).

#### Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže dasatinib ovplyvniť

Súbežné užívanie dasatinibu a substrátu CYP3A4 môže zvýšiť expozíciu substrátu CYP3A4. V štúdiu so zdravými jedincami jednorazová 100 mg dávka dasatinibu zvýšila hodnotu AUC simvastatínu, známeho substrátu CYP3A4, o 20 % a hodnotu C<sub>max</sub> simvastatínu o 37 %. Nie je možné vylúčiť, že účinok je väčší po viacnásobných dávkach dasatinibu. Z tohto dôvodu sa substráty CYP3A4, o ktorých je známe, že majú úzku terapeutickú šírku (napr. astemizol, terfenadín, cisaprid, pimoizid, chinidín, bepridil alebo námeľové alkaloidy [ergotamín, dihydroergotamín]), majú podávať opatrne u pacientov liečených dasatinibom (pozri časť 4.4).

*In vitro* údaje indikujú potenciálne riziko interakcie s CYP2C8 substrátmi ako sú glitazóny.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Sexuálne aktívni muži aj ženy majú počas liečby používať účinnú metódu antikoncepcie.

#### Gravidita

Na základe skúseností u ľudí sa predpokladá, že dasatinib spôsobuje vrodené malformácie vrátane defektov neurálnej trubice a má škodlivé farmakologické účinky na plod, ak sa podáva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

SPRYCEL sa nemá používať počas gravidity, ak si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu dasatinibom. Ak sa SPRYCEL použije počas gravidity, pacientka musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

#### Dojčenie

Existujú nedostatočné/obmedzené informácie o vylučovaní dasatinibu do materského mlieka u ľudí alebo zvierat. Fyzikálno-chemické a dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje o dasatinibe poukazujú na vylučovanie do materského mlieka a nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Počas liečby SPRYCELOM sa musí dojčenie prerušiť.

#### Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebola fertilita samcov a samíc potkanov ovplyvnená liečbou dasatinibom (pozri časť 5.3). Lekári a iní zdravotnícki pracovníci majú prekonzultovať s mužmi primeraného veku možné účinky SPRYCELU na fertilitu a táto konzultácia môže zahŕňať zváženie konzervácie spermií.

### **4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

SPRYCEL má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti musia byť informovaní, že počas liečby dasatinibom môžu mať nežiaduce reakcie, ako je závrat alebo rozmazané videnie. Z tohto dôvodu sa im pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov má odporučiť opatrnosť.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Prehľad bezpečnostného profilu

Údaje opísané nižšie vyjadrujú expozíciu SPRYCELU ako liečby jedným liečivom pri všetkých dávkach testovaných v klinických štúdiách (N=2 900) zahŕňajúcich 324 dospelých pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, 2 388 dospelých pacientov rezistentných alebo intolerantných na imatinib s chronickou alebo s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL a 188 pediatrických pacientov.

U 2 712 dospelých pacientov buď s chronickou fázou CML, pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL bol medián trvania liečby 19,2 mesiaca (rozsah 0 až 93,2 mesiaca). V randomizovanom klinickom skúšaní s pacientmi s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML bol medián trvania liečby približne 60 mesiacov. Medián trvania liečby u 1 618 dospelých pacientov s chronickou fázou CML bol 29 mesiacov (rozsah 0 až 92,9 mesiaca). Medián trvania liečby u 1 094 dospelých pacientov s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL bol 6,2 mesiaca (rozsah 0 až 93,2 mesiaca). U 188 pacientov v pediatrických štúdiách bol medián trvania liečby 26,3 mesiaca (rozsah 0 až 99,6 mesiaca). V podskupine 130 pediatrických pacientov s chronickou fázou CML liečených SPRYCELOM bol medián trvania liečby 42,3 mesiaca (rozsah 0,1 až 99,6 mesiaca).

Väčšina pacientov liečených SPRYCELOM mala v určitom čase nežiaduce reakcie. V celkovej populácii 2 712 dospelých jedincov liečených SPRYCELOM malo 520 (19 %) nežiaduce reakcie, ktoré mali za následok prerušenie liečby.

Celkový bezpečnostný profil SPRYCELU v pediatickej populácii s Ph+ CML-CP bol podobný tomu, ktorý je v dospeljej populácii bez ohľadu na liekovú formu s výnimkou toho, že v pediatickej populácii sa nehlásil perikardiálny výpotok, pleurálny výpotok, pľúcny edém alebo pľúcna hypertenzia. Zo 130 pediatrických jedincov s CML-CP liečených SPRYCELOM sa u 2 (1,5 %) vyskytli nežiaduce reakcie, ktoré mali za následok ukončenie liečby.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Následovné nežiaduce reakcie, s výnimkou laboratórnych anomálií, sa hlásili u pacientov liečených SPRYCELOM, ktorý sa v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh použil ako liečba jedným liečivom (Tabuľka 5). Tieto reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); neznáme (nie je možné stanoviť z dostupných údajov po uvedení lieku na trh).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 5: Súhrn nežiaducich reakcií zostavených do tabuľky**

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcie a nákazy</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Veľmi časté</i>                         | infekcia (vrátane bakteriálnej, vírusovej, plesňovej, nešpecifickej)                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Časté</i>                               | pneumónia (vrátane bakteriálnej, vírusovej a plesňovej), infekcia/zápal horných dýchacích ciest, herpetická vírusová infekcia (vrátane cytomegalovírusu - CMV), enterokolitída, sepsa (vrátane menej častých prípadov s fatálnymi následkami)                                        |
| <i>Neznáme</i>                             | reaktivácia hepatitídy B                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Veľmi časté</i>                         | myelosupresia (vrátane anémie, neutropénie, trombocytopenie)                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Časté</i>                               | febrilná neutropénia                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Menej časté</i>                         | lymfadenopatia, lymfopénia                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Zriedkavé</i>                           | aplázia červených krviniek                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Menej časté</i>                         | hypersenzitivita (vrátane erythema nodosum)                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Zriedkavé</i>                           | anafylaktický šok                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Menej časté</i>                         | hypotyroidizmus                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Zriedkavé</i>                           | hypertyroidizmus, tyreoiditída                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Časté</i>                               | poruchy chuti do jedla <sup>a</sup> , hyperurikémia                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Menej časté</i>                         | syndróm z rozpadu nádoru, dehydratácia, hypoalbuminémia, hypercholesterolémia                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Zriedkavé</i>                           | diabetes mellitus                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Psychické poruchy</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Časté</i>                               | depresia, insomnia                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Menej časté</i>                         | úzkosť, stav zmätenosti, ovplyvnenie lability, zníženie libida                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Poruchy nervového systému</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Veľmi časté</i>                         | bolesť hlavy                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Časté</i>                               | neuropatia (vrátane periférnej neuropatie), závrat, porucha chuti, spavosť                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Menej časté</i>                         | krvácanie do CNS <sup>b</sup> , synkopa, tremor, amnézia, porucha rovnováhy                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Zriedkavé</i>                           | cerebrovaskulárna príhoda, prechodný ischemický záchvat, krč, očná neuritída, paralýza VII. nervu, demencia, ataxia                                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy oka</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Časté</i>                               | poruchy videnia (vrátane zrakovej poruchy, rozmazaného videnia a zníženej zrakovej ostrosti), suchosť očí                                                                                                                                                                            |
| <i>Menej časté</i>                         | porucha zraku, konjunktivitída, fotofóbia, zvýšené slzenie                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Časté</i>                               | tinnitus                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Menej časté</i>                         | strata sluchu, vertigo                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Časté</i>                               | kongestívne srdcové zlyhanie/srdcová dysfunkcia <sup>*c</sup> , perikardiálny výpotok <sup>*</sup> , arytmia (vrátane tachykardie), palpitácie                                                                                                                                       |
| <i>Menej časté</i>                         | infarkt myokardu (vrátane fatálneho následku) <sup>*</sup> , QT predĺženie na elektrokardiograme <sup>*</sup> , perikarditída, ventrikulárna arytmia (vrátane ventrikulárnej tachykardie), angina pectoris, kardiomegália, nezvyčajná T vlna na elektrokardiograme, zvýšený troponín |
| <i>Zriedkavé</i>                           | cor pulmonale, myokarditída, akútny koronárny syndróm, zastavenie srdca, predĺženie PR na elektrokardiograme, koronárne arteriálne ochorenie, pleuroperikarditída                                                                                                                    |
| <i>Neznáme</i>                             | fibrilácia predsiení/ flutter predsiení                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy ciev</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Veľmi časté</i>                                                | hemorágia* <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                            |
| <i>Časté</i>                                                      | hypertenzia, začervenanie                                                                                                                                                                                          |
| <i>Menej časté</i>                                                | hypotenzia, tromboflebitída, trombóza                                                                                                                                                                              |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | hlboká žilová trombóza, embólia, livedo reticularis                                                                                                                                                                |
| <i>Neznáme</i>                                                    | trombotická mikroangiopatia                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>            |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Veľmi časté</i>                                                | pleurálny výpotok*, dyspnoe                                                                                                                                                                                        |
| <i>Časté</i>                                                      | pľúcny edém*, pľúcna hypertenzia*, pľúcna infiltrácia, pneumonitída, kašeľ                                                                                                                                         |
| <i>Menej časté</i>                                                | pľúcna arteriálna hypertenzia, bronchospazmus, astma, chylotorax*                                                                                                                                                  |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | pľúcna embólia, syndróm akútnej respiračnej tiesne                                                                                                                                                                 |
| <i>Neznáme</i>                                                    | intersticiálne ochorenie pľúc                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                        |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Veľmi časté</i>                                                | hnačka, vracanie, nauzea, abdominálna bolesť                                                                                                                                                                       |
| <i>Časté</i>                                                      | gastrointestinálne krvácanie*, kolitída (vrátane neutropenickej kolitídy), gastritída, zápal sliznice (vrátane mukozitídy/stomatitídy), dyspepsia, abdominálna distenzia, zápcha, porucha mäkkého tkaniva v ústach |
| <i>Menej časté</i>                                                | pankreatitída (vrátane akútnej pankreatitídy), horný gastrointestinálny vred, ezofagitída, ascites*, análna fisúra, dysfágia, gastroezofageálne refluxné ochorenie                                                 |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | gastroenteropatia zo straty proteínov, ileus, análna fistula                                                                                                                                                       |
| <i>Neznáme</i>                                                    | fatálna gastrointestinálna hemorágia*                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>                             |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Menej časté</i>                                                | hepatitída, cholecystitída, cholestáza                                                                                                                                                                             |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Veľmi časté</i>                                                | kožná vyrážka <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                         |
| <i>Časté</i>                                                      | alopécia, dermatitída (vrátane ekzému), pruritus, akné, suchá koža, urtikária, hyperhidróza                                                                                                                        |
| <i>Menej časté</i>                                                | neutrofilná dermatóza, fotosenzitivita, porucha pigmentácie, panikulitída, kožný vred, bulózne ochorenia, porucha nechtov, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, ochorenie vlasov                          |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | leukocytoklastická vaskulitída, fibróza kože                                                                                                                                                                       |
| <i>Neznáme</i>                                                    | Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>f</sup>                                                                                                                                                                           |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Veľmi časté</i>                                                | muskuloskeletálna bolesť <sup>g</sup>                                                                                                                                                                              |
| <i>Časté</i>                                                      | artralgia, myalgia, svalová slabosť, muskuloskeletálna stuhnutosť, svalový kŕč                                                                                                                                     |
| <i>Menej časté</i>                                                | rabdomyolýza, osteonekróza, svalový zápal, tendonitída, artritída                                                                                                                                                  |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | oneskorená fúzia epifýz, <sup>h</sup> spomalenie rastu <sup>h</sup>                                                                                                                                                |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Menej časté</i>                                                | poruchy funkcie obličiek (vrátane renálneho zlyhania), časté močenie, proteinúria                                                                                                                                  |
| <i>Neznáme</i>                                                    | nefrotický syndróm                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</b>     |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | potrat                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Menej časté</i>                                                | gynekomastia, porucha menštruácie                                                                                                                                                                                  |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Veľmi časté</i>                                                | periférny edém <sup>i</sup> , únava, pyrexia, edém tváre <sup>j</sup>                                                                                                                                              |
| <i>Časté</i>                                                      | asténia, bolesť, bolesť na hrudi, generalizovaný edém* <sup>k</sup> , zimnica                                                                                                                                      |
| <i>Menej časté</i>                                                | pocit ťažoby, iný povrchový edém <sup>l</sup>                                                                                                                                                                      |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | porucha chôdze                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                           |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Časté</i>                                                      | zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti                                                                                                                                                           |
| <i>Menej časté</i>                                                | zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie gama-glutamyltransferázy                                                                                                                                              |
| <b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>             |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Časté</i>                                                      | kontúzia                                                                                                                                                                                                           |

<sup>a</sup> Zahŕňa zníženú chuť do jedla, predčasnú sýtosť, zvýšenú chuť do jedla.

- <sup>b</sup> Zahŕňa krvácanie do centrálneho nervového systému, cerebrálny hematóm, cerebrálne krvácanie, extradurálny hematóm, intrakraniálne krvácanie, hemoragickú cievnu mozgovú príhodu, subarachnoidálne krvácanie, subdurálny hematóm a subdurálne krvácanie.
- <sup>c</sup> Zahŕňa zvýšený mozgový natriuretický peptid, ventrikulárnu dysfunkciu, dysfunkciu ľavej komory, dysfunkciu pravej komory, srdcové zlyhanie, akútne srdcové zlyhanie, chronické srdcové zlyhanie, kongestívne srdcové zlyhanie, kardiomyopatiu, kongestívnu kardiomyopatiu, diastolickú dysfunkciu, zníženú ejekčnú frakciu a ventrikulárne zlyhanie, zlyhanie ľavej komory, zlyhanie pravej komory a ventrikulárnu hypokinézu.
- <sup>d</sup> Okrem gastrointestinálneho krvácania a krvácania do CNS; tieto nežiaduce reakcie sú hlásené pod triedou orgánového systému poruchy gastrointestinálneho traktu alebo pod triedou orgánového systému poruchy nervového systému.
- <sup>e</sup> Zahŕňa liekovú erupciu, erytém, multiformný erytém, erytrózu, exfoliatívnu vyrážku, generalizovaný erytém, genitálnu vyrážku, potničky, milie, miliariu, pustulárnu psoriázu, vyrážku, erytematóznou vyrážku, folikulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, pustulárnu vyrážku, vezikulárnu vyrážku, kožnú exfoliaciu, kožné podráždenie, toxickú kožnú erupciu, vezikulóznou urtikáriu a vaskulitickú vyrážku.
- <sup>f</sup> Po uvedení lieku na trh sa hlásili jednotlivé prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Nebolo možné určiť, či tieto mukokutánne nežiaduce reakcie priamo súviseli so SPRYCELOM alebo so súbežne podávaným liekom.
- <sup>g</sup> Muskuloskeletálna bolesť hlásená počas alebo po ukončení liečby.
- <sup>h</sup> Frekvencie hlásené ako časté v pediatrických štúdiách.
- <sup>i</sup> Gravitačný edém, lokalizovaný edém, periférny edém.
- <sup>j</sup> Konjunktiválny edém, edém oka, opuch oka, edém očného viečka, edém tváre, edém pier, makulárny edém, edém úst, orbitálny edém, periorbitálny edém, opuch tváre.
- <sup>k</sup> Prefaženie tekutinou, retencia tekutín, opuch gastrointestinálneho traktu, generalizovaný edém, edém, edém z dôvodu ochorenia srdca, perinefrický výpotok, edém po chirurgickom výkone, viscerálny edém.
- <sup>l</sup> Opuch genitálií, edém v mieste vpichu, genitálny edém, edém pohlavného údu, opuch pohlavného údu, skrotálny edém, opuch kože, opuch semenníkov, opuchy vagíny a pošvy.
- \* Ďalšie podrobnosti, pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### Myelosupresia

Liečba SPRYCELOM sa spája s anémiou, neutropéniou a trombocytopéniou. Ich výskyt je skorší a častejší u pacientov v pokročilej fáze CML alebo s Ph<sup>+</sup> ALL ako u pacientov v chronickej fáze CML (pozri časť 4.4).

### Krvácanie

U pacientov užívajúcich SPRYCEL sa hlásili nežiaduce reakcie krvácaní súvisiacich s liekom v rozsahu od petechie a epistaxy po gastrointestinálne krvácanie 3. alebo 4. stupňa a krvácanie do CNS (pozri časť 4.4).

### Retencia tekutín

Rôzne nežiaduce reakcie, ako je pleurálny výpotok, ascites, pľúcny edém a perikardiálny výpotok s povrchovým edémom alebo bez neho, možno súhrnne opísať ako “retenciu tekutiny”. V štúdií s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania zahŕňali nežiaduce reakcie retencie tekutiny súvisiacej s dasatinibom pleurálny výpotok (28 %), povrchový edém (14 %), pľúcnu hypertenziu (5 %) generalizovaný edém (4 %) a perikardiálny výpotok (4 %). Kongestívne srdcové zlyhanie/dysfunkcia srdca a pľúcny edém sa hlásili u < 2 % pacientov.

V priebehu času bol kumulatívny pomer pleurálneho výpotku súvisiaceho s dasatinibom (všetky stupne) 10 % po 12 mesiacoch, 14 % po 24 mesiacoch, 19 % po 36 mesiacoch, 24 % po 48 mesiacoch a 28 % po 60 mesiacoch. Celkovo 46 pacientov liečených dasatinibom malo rekurentný pleurálny výpotok. Sedemnášť pacientov malo 2 samostatné nežiaduce reakcie, 6 malo 3 nežiaduce reakcie, 18 malo 4 až 8 nežiaducich reakcií a 5 malo > 8 epizód pleurálneho výpotku.

Medián času do prvého pleurálneho výpotku súvisiaceho s dasatinibom 1. alebo 2. stupňa bol 114 týždňov (rozsah: 4 až 299 týždňov). Menej než 10 % pacientov s pleurálnym výpotkom malo závažný (3. alebo 4. stupeň) pleurálnych výpotkov súvisiacich s dasatinibom. Medián času do prvého výskytu pleurálneho výpotku súvisiaceho s dasatinibom ≥ 3. stupňa bol 175 týždňov (rozmedzie: 114 až 274 týždňov). Medián trvania pleurálneho výpotku súvisiaceho s dasatinibom (všetky stupne) bol 283 dní (~40 týždňov).

Pleurálny výpotok bol zvyčajne vratný a bol zvládnutý prerušením liečby SPRYCELOM a použitím diuretík alebo iných vhodných podporných ošetrovacích opatrení (pozri časti 4.2 a 4.4). Medzi pacientmi liečenými dasatinibom s pleurálnym výpotkom súvisiacim s liekom (n=73) malo 45 (62 %) prerušenie liečby a 30 (41 %) malo zníženie dávky. Okrem toho 34 (47 %) dostalo diuretiká, 23 (32 %) dostalo kortikosteroidy a 20 (27 %) dostalo kortikosteroidy aj diuretiká. Deväť (12 %) pacientov podstúpilo terapeutickú torakocentézu.

Šesť percent pacientov liečených dasatinibom prerušilo liečbu z dôvodu pleurálneho výpotku súvisiaceho s liekom.

Pleurálny výpotok nezhoršil schopnosť pacienta dosiahnuť odpoveď. Medzi pacientmi s pleurálnym výpotkom liečenými dasatinibom dosiahlo 96 % cCCyR, 82 % dosiahlo MMR a 50 % dosiahlo MR4.5 i napriek prerušeniam liečby alebo úprave dávky.

Pozri časť 4.4 ďalšie informácie o pacientoch s chronickou fázou CML a s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL.

U pacientov s prítomnosťou pleurálneho výpotku sa hlásili prípady chylotoraxu. Určité prípady chylotoraxu sa vyriešili ukončením liečby dasatinibom, prerušením liečby alebo znížením dávky, no väčšina prípadov si vyžadovala aj ďalšiu liečbu.

#### Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)

PAH (prekapilárna pľúcna arteriálna hypertenzia potvrdená pravostrannou katétrizáciou srdca) sa hlásila v súvislosti s expozíciou dasatinibom. V týchto prípadoch sa hlásila PAH po začatí liečby dasatinibom, a to po viac ako jednom roku liečby. Pacienti s PAH hlásili počas liečby dasatinibom časté užívanie súběžných liekov alebo mali komorbidity, okrem základného nádorového ochorenia. Zlepšenie hemodynamických a klinických parametrov sa pozorovalo u pacientov liečených dasatinibom s PAH po ukončení liečby dasatinibom.

#### Predĺženie QT intervalu

V štúdií fázy III s pacientmi s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, jeden pacient (< 1 %) z pacientov liečených SPRYCELOM mal QTcF > 500 ms po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania (pozri časť 4.4). Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania sa u žiadnych ďalších pacientov nehlásilo, že mali QTcF > 500 ms.

V 5 klinických štúdiách fázy II s pacientmi s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu imatinibom, sa vykonalo opakované základné EKG a aj počas liečby vo vopred určených časových intervaloch a snímané centrálne pre 865 pacientov liečených SPRYCELOM 70 mg dvakrát denne. Interval QT bol korigovaný podľa srdcovej frekvencie pomocou Fridericiovej metódy. Vo všetkých časových intervaloch po dávke na 8. deň, boli priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote intervalu QTcF 4 – 6 ms, s prídruženým horným 95 % intervalom spoľahlivosti < 7 ms. Z 2 182 pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu imatinibom, ktorí v klinických štúdiách užívali SPRYCEL, 15 (1 %) pacientov hlásilo predĺženie QTc, ako nežiaducu reakciu. Dvadsaťjeden pacientov (1 %) malo QTcF > 500 ms (pozri časť 4.4).

#### Nežiaduce reakcie na srdce

Pacienti s rizikovými faktormi alebo srdcovým ochorením v anamnéze, majú byť starostlivo sledovaní pre prejavy alebo príznaky zhodné so srdcovou dysfunkciou a majú byť posúdení a primerane liečení (pozri časť 4.4).

#### Reaktivácia hepatitídy B

V súvislosti s inhibítormi BCR-ABL-tyrozínkinázy bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie (pozri časť 4.4).

V klinickej štúdií dávkovej optimalizácie fázy III s pacientmi s chronickou fázou CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom (medián trvania liečby 30 mesiacov) bol výskyt pleurálneho výpotku a kongestívneho srdcového zlyhania/srdcovej dysfunkcie nižší u pacientov liečených SPRYCELOM dávkou 100 mg jedenkrát denne ako u pacientov liečených SPRYCELOM dávkou 70 mg dvakrát denne. Myelosupresia sa vyskytla tiež menej často v skupine liečenej dávkou 100 mg jedenkrát denne (pozri Abnormality laboratórnych testov nižšie). Medián trvania liečby v skupine so 100 mg jedenkrát denne bol 37 mesiacov (rozmedzie 1 – 91 mesiacov). Kumulatívny výskyt vybraných nežiaducich reakcií, ktoré sa hlásili pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne sú uvedené v tabuľke6a.

**Tabuľka 6a: Vybrané nežiaduce reakcie hlásené v 3. fáze štúdie optimalizácie dávky (Intolerancia alebo rezistencia na imatinib chronická fáza CML)<sup>a</sup>**

|                              | Minimálne 2-ročné následné sledovanie |              | Minimálne 5-ročné následné sledovanie |              | Minimálne 7-ročné následné sledovanie |              |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------|
|                              | Všetky stupne                         | 3./4. stupeň | Všetky stupne                         | 3./4. stupeň | Všetky stupne                         | 3./4. stupeň |
| <b>Preferovaný výraz</b>     | Percento (%) pacientov                |              |                                       |              |                                       |              |
| <b>Hnačka</b>                | 27                                    | 2            | 28                                    | 2            | 28                                    | 2            |
| <b>Retencia tekutín</b>      | 34                                    | 4            | 42                                    | 6            | 48                                    | 7            |
| Povrchový edém               | 18                                    | 0            | 21                                    | 0            | 22                                    | 0            |
| Pleurálny výpotok            | 18                                    | 2            | 24                                    | 4            | 28                                    | 5            |
| Generalizovaný edém          | 3                                     | 0            | 4                                     | 0            | 4                                     | 0            |
| Perikardiálny výpotok        | 2                                     | 1            | 2                                     | 1            | 3                                     | 1            |
| Pľúcna hypertenzia           | 0                                     | 0            | 0                                     | 0            | 2                                     | 1            |
| <b>Krvácanie</b>             | 11                                    | 1            | 11                                    | 1            | 12                                    | 1            |
| Gastrointestinálne krvácanie | 2                                     | 1            | 2                                     | 1            | 2                                     | 1            |

<sup>a</sup> Výsledky štúdie 3. fázy optimalizácie dávky hlásené v populácii pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne (n=165)

V štúdiu fázy III optimalizácie dávky s pacientmi s pokročilou fázou CML a Ph+ ALL bol medián trvania liečby 14 mesiacov pre akcelerovanú fázou CML, 3 mesiace pre myeloidnú blastovú CML, 4 mesiace pre lymfoidnú blastovú CML a 3 mesiace pre Ph+ ALL. Vybrané nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg jedenkrát denne sú uvedené v tabuľke 6b. Schéma dávkovania 70 mg dvakrát denne sa tiež skúmala. Schéma dávkovania 140 mg jedenkrát denne preukázala porovnateľný profil účinnosti voči schéme dávkovania 70 mg dvakrát denne, no s priaznivejším profilom bezpečnosti.

**Tabuľka 6b: Vybrané nežiaduce reakcie hlásené zo štúdie fázy III optimalizácie dávky: Pokročilá fáza CML a Ph+ ALL<sup>a</sup>**

|                                                                | 140 mg jedenkrát denne n = 304 |              |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|
|                                                                | Všetky stupne                  | 3./4. stupeň |
| <b>Preferovaný výraz</b>                                       | Percento (%) pacientov         |              |
| <b>Hnačka</b>                                                  | 28                             | 3            |
| <b>Retencia tekutín</b>                                        | 33                             | 7            |
| Povrchový edém                                                 | 15                             | < 1          |
| Pleurálny výpotok                                              | 20                             | 6            |
| Generalizovaný edém                                            | 2                              | 0            |
| Kongestívne srdcové zlyhanie / srdcová dysfunkcia <sup>b</sup> | 1                              | 0            |
| Perikardiálny výpotok                                          | 2                              | 1            |
| Pľúcny edém                                                    | 1                              | 1            |
| <b>Krvácanie</b>                                               | 23                             | 8            |
| Gastrointestinálne krvácanie                                   | 8                              | 6            |

<sup>a</sup> Výsledky štúdie 3. fázy optimalizácie dávky hlásené v populácii s odporúčanou začiatkovou dávkou 140 mg jedenkrát denne (n=304) pri 2-ročnej finálnej štúdiu následného sledovania.

<sup>b</sup> Vráťane komorovej dysfunkcie, srdcového zlyhania, kongestívneho srdcového zlyhania, kardiomyopatie, kongestívnej kardiomyopatie, diastolickej dysfunkcie, zníženie ejekčnej frakcie a komorového zlyhania.

Vykonal sa naviac dve štúdie s celkovo 161 pediatrickými pacientmi s ALL s Ph+, ktorým sa SPRYCEL podával v kombinácii s chemoterapiou. V pivotnej štúdiu, 106 pediatrických pacientov dostalo SPRYCEL v kombinácii s chemoterapiou s neprerušovanou schémou podávania. V podpornej štúdiu s 55 pediatrickými pacientmi, 35 dostávalo SPRYCEL v kombinácii s chemoterapiou s prerušovanou schémou podávania (dva týždne liečby po ktorých nasledoval jeden až dva týždne bez liečby) a 20 dostávalo SPRYCEL v kombinácii s chemoterapiou s neprerušovanou schémou

podávania. U 126 pediatrických pacientov s ALL s Ph+ liečených SPRYCELOM s neprerušovanou schémou podávania bol medián trvania liečby 23,6 mesiaca (rozsah 1,4 až 33 mesiacov).

Zo 126 pediatrických pacientov s Ph+ ALL s neprerušovanou schémou podávania sa u 2 (1,6 %) vyskytli nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby. Nežiaduce reakcie hlásené v týchto dvoch pediatrických štúdiách s frekvenciou  $\geq 10\%$  u pacientov s neprerušovanou schémou podávania sú uvedené v tabuľke 7. Poznámka, pleurálna efúzia sa hlásila u 7 (5,6 %) pacientov v tejto skupine, a preto nie je zahrnutá v tabuľke.

**Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie hlásené u  $\geq 10\%$  pediatrických pacientov s ALL s Ph+ liečených SPRYCELOM s neprerušovanou schémou podávania v kombinácii s chemoterapiou (N=126)<sup>a</sup>**

| Nežiaduca reakcia     | Percento (%) pacientov |              |
|-----------------------|------------------------|--------------|
|                       | Všetky stupne          | 3./4. stupeň |
| Febrilná neutropénia  | 27,0                   | 26,2         |
| Nauzea                | 20,6                   | 5,6          |
| Vracanie              | 20,6                   | 4,8          |
| Abdominálna bolesť    | 14,3                   | 3,2          |
| Hnačka                | 12,7                   | 4,8          |
| Pyrexia               | 12,7                   | 5,6          |
| Bolesť hlavy          | 11,1                   | 4,8          |
| Znížená chuť do jedla | 10,3                   | 4,8          |
| Únava                 | 10,3                   | 0            |

<sup>a</sup> V pivotnej štúdii, s celkovo 106 pacientmi, 24 pacientov dostalo prášok na perorálnu suspenziu minimálne jedenkrát, 8 z nich dostalo výlučne liekovú formu prášok na perorálnu suspenziu.

#### Abnormality laboratórnych testov

##### *Hematológia*

V štúdii fázy III sa u pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML užívajúcich SPRYCEL hlásili nasledovné laboratórne abnormality 3. a 4. stupňa po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania: neutropénia (21 %), trombocytopenia (19 %) a anémia (10 %). Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania boli kumulatívne výsledky neutropénie, trombocytopenie a anémie 29 %, 22 % a 13 %, v uvedenom poradí.

U pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML liečených SPRYCELOM, u ktorých sa vyskytla myelosupresia 3. alebo 4. stupňa, zvyčajne došlo po krátkom prerušení a/alebo znížení dávky a trvalom prerušení liečby k zotaveniu, ktoré sa vyskytlo u 1,6 % pacientov po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania. Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania bol kumulatívny pomer trvalého vysadenia liečby z dôvodu myelosupresie 3. alebo 4. stupňa 2,3 %.

U pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom boli cytopénie (trombocytopenia, neutropénia a anémia) trvalý nález. Výskyt cytopénií bol však tiež závislý od stupňa ochorenia. Frekvencia hematologických abnormalít 3. a 4. stupňa je uvedená v tabuľke 8.

**Tabuľka 8: CTC hematologických laboratórnych abnormalít 3./4. stupňa v klinických štúdiách s pacientmi s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom<sup>a</sup>**

|                                | Chronická fáza<br>(n= 165) <sup>b</sup> | Akcelerovaná<br>fáza (n= 157) <sup>c</sup> | Myeloidná<br>blastová<br>fáza (n= 74) <sup>c</sup> | Lymfoidná blastová<br>fáza a Ph+ ALL<br>(n= 168) <sup>c</sup> |
|--------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                | Percento (%) pacientov                  |                                            |                                                    |                                                               |
| <b>Hematologické parametre</b> |                                         |                                            |                                                    |                                                               |
| Neutropénia                    | 36                                      | 58                                         | 77                                                 | 76                                                            |
| Trombocytopénia                | 23                                      | 63                                         | 78                                                 | 74                                                            |
| Anémia                         | 13                                      | 47                                         | 74                                                 | 44                                                            |

<sup>a</sup> Výsledky štúdie 3. fázy optimalizácie dávky hlásené po 2-ročnej štúdii následného sledovania.

<sup>b</sup> Štúdia CA180-034 výsledky pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne.

<sup>c</sup> Štúdia CA180-035 výsledky pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg jedenkrát denne.

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

Kumulatívne cytopénie 3. alebo 4. stupňa u pacientov liečených dávkou 100 mg jedenkrát denne boli podobné v 2. a 5. roku, zahŕňajúce: neutropénie (35 % oproti 36 %), trombocytopénie (23 % oproti 24 %) a anémie (13 % oproti 13 %).

U pacientov, ktorí mali myelosupresiu 3. alebo 4. stupňa, zvyčajne došlo k zotaveniu po krátkom prerušení liečby a/alebo znížení dávky a trvalé ukončenie liečby bolo potrebné u 5 % pacientov. Väčšina pacientov pokračovala v liečbe bez ďalších dôkazov o myelosupresii.

#### Biochemické vyšetrenia

V štúdii s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML sa hlásila hypofosfatémia 3. a 4. stupňa u 4 % pacientov liečených SPRYCELOM a vzostupy transamináz, kreatinínu a bilirubínu sa hlásili u  $\leq 1$  % pacientov po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania. Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania bol kumulatívny pomer hypofosfatémie 3. alebo 4. stupňa 7 %, vzostupu kreatinínu a bilirubínu 3. alebo 4. stupňa 1 % a vzostupu transamináz 3. alebo 4. stupňa zostal 1 %. Nezistili sa žiadne prerušenia liečby SPRYCELOM v dôsledku týchto biochemických laboratórnych parametrov.

#### 2-ročné následné sledovanie

Vzostupy transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa sa hlásili u 1 % pacientov v chronickej fáze CML (rezistentných alebo intolerantných na imatinib), ale u pacientov v pokročilej fáze CML a u pacientov s Ph+ ALL sa vzostupy hlásili so zvýšenou 1 až 7 % frekvenciou. Zvyčajne sa zvládli znížením dávky alebo prerušením liečby. V štúdii dávkovej optimalizácie s chronickou fázou CML fázy III sa vyskytlo zvýšenie transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa u  $\leq 1$  % pacientov s podobným nízkym výskytom vo všetkých štyroch skupinách. V štúdii dávkovej optimalizácie fázy III s pokročilou fázou CML a Ph+ALL sa vyskytlo zvýšenie transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa u 1 % až 45 % pacientov v jednotlivých liečených skupinách.

Približne u 5 % pacientov liečených SPRYCELOM, ktorí mali normálne východiskové hladiny vápnika 3. alebo 4. stupňa, vznikla v určitom čase počas štúdie prechodná hypokalcémia. Obvykle nebola žiadna súvislosť medzi zníženými hladinami vápnika a klinickými symptómami. Pacienti, u ktorých vznikla hypokalcémia 3. alebo 4. stupňa sa často zotavili po perorálnej suplementácii vápnika. Hypokalcémia 3. alebo 4. stupňa, hypokaliémia a hypofosfatémia sa vyskytli u pacientov vo všetkých fázach CML, ale so zvýšenou frekvenciou u pacientov s myeloidnou alebo lymfoidnou blastovou fázou CML a Ph+ ALL. Zvýšenie kreatinínu 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u  $< 1$  % pacientov s chronickou fázou CML a hlásil sa zvýšený výskyt od 1 do 4 % u pacientov s pokročilou fázou CML.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil SPRYCELU, ktorý sa podával ako liečba jedným liečivom u pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP, bol porovnateľný s bezpečnostným profilom u dospelých. Bezpečnostný

profil SPRYCELU, ktorý sa podával v kombinácii s chemoterapiou pediatrickým pacientom s ALL s Ph+ bol zhodný so známym bezpečnostným profilom SPRYCELU U DOSPELÝCH a s očakávanými účinkami chemoterapie, s výnimkou nižšieho výskytu pleurálnej efúzie u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

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

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

#### Osobitné populácie

Zatiaľ čo bezpečnostný profil SPRYCELU u starších ľudí bol podobný profilu v mladšej populácii, u pacientov vo veku 65 rokov a starších je pravdepodobnejší výskyt často hlásených nežiaducich reakcií, ako je únava, pleurálny výpotok, dyspnoe, kašeľ, krvácanie do dolného gastrointestinálneho traktu a porucha chuti a pravdepodobnejší výskyt menej často hlásených nežiaducich reakcií, ako sú distenzia brucha, závrat, perikardiálny výpotok, kongestívne srdcové zlyhanie a pokles telesnej hmotnosti a majú sa starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Š národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe.

### **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s predávkovaním SPRYCELOM v klinických štúdiách sú limitované z dôvodu ojedinelých prípadov. Najväčšie predávkovanie 280 mg denne počas jedného týždňa sa vyskytlo u dvoch pacientov a u oboch sa vyvinulo významné zníženie počtu trombocytov. Pretože sa dasatinib spája s myelosupresiou 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.4), pacienti, ktorí prijali vyššiu ako odporúčanú dávku, majú byť dôkladne sledovaní na myelosupresiu a má im byť poskytnutá podporná liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EA02

#### Farmakodynamické účinky

Dasatinib inhibuje aktivitu BCR-ABL-kinázy a kináz rodiny SRC, ako aj niekoľkých ďalších vybraných onkogénnych kináz zahŕňajúcich kinázy c-KIT receptora, efrínového (EPH) receptora a PDGFβ receptora. Dasatinib je silným, subnanomolárnym inhibítorom BCR-ABL-kinázy s účinnosťou pri koncentrácii 0,6-0,8 nM. Viaže sa na inaktívne aj aktívne konformácie enzýmu BCR-ABL.

#### Mechanizmus účinku

V podmienkach *in vitro* je dasatinib aktívny v leukemických bunkových líniiach predstavujúcich varianty ochorenia citlivého a rezistentného na imatinib. Tieto predklinické štúdie ukazujú, že dasatinib môže prekonať rezistenciu na imatinib, ktorá je dôsledkom nadmernej expresie BCR-ABL, mutácií BCR-ABL-kinázovej domény, aktivácie alternatívnych signálnych dráh zahŕňajúcich kinázy rodiny SRC (LYN, HCK) a nadmernej expresie génu pre rezistenciu na viaceré lieky. Dasatinib okrem toho inhibuje kinázy rodiny SCR pri subnanomolárnej koncentrácii.

V samostatných experimentoch *in vivo* využívajúcich myšacie modely CML dasatinib zabránil progresii chronickej fázy CML do blastického fázy a predĺžil prežívanie myši nesúcich ľudské bunkové línie CML kultivované na rôznych miestach, vrátane centrálného nervového systému.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdií fázy I. bola hematologická a cytogenetická odpoveď pozorovaná vo všetkých fázach CML a u Ph+ ALL u prvých 84 pacientov liečených a následne sledovaných počas doby 27 mesiacov. Odpovede mali trvalý charakter vo všetkých fázach CML a u Ph+ ALL.

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

Dve randomizované, otvorené klinické štúdie fázy III sa vykonali s cieľom zhodnotiť účinnosť dasatinibu podávaného jedenkrát denne v porovnaní s dasatinibom podávaným dvakrát denne. Okrem toho, jedna otvorená, randomizovaná, porovnávací štúdia fázy III bola vykonaná u dospelých pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML.

Účinnosť dasatinibu sa zakladá na miere hematologickej a cytogenetickej odpovede. Stálosť odpovede a odhadovaná miera prežitia poukazuje na ďalší klinický úžitok dasatinibu.

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

### Chronická fáza CML – novo diagnostikovaná

Medzinárodná otvorená, multicentrická, randomizovaná, porovnávací štúdia fázy III sa vykonala s dospelými pacientmi s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcich buď SPRYCEL 100 mg jedenkrát denne, alebo imatinib 400 mg jedenkrát denne. Primárnym ukazovateľom bola miera potvrdenej kompletnej cytogenetickej odpovede (cCCyR) počas 12 mesiacov. Sekundárne ukazovatele zahŕňali čas v cCCyR (miera trvania odpovede), čas do cCCyR, mieru veľkej molekulárnej odpovede (MMR), čas do MMR, prežívanie bez progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS). Ostatné relevantné výsledky účinnosti zahŕňali CCyR a mieru kompletnej molekulárnej odpovede (CMR). Štúdia prebieha.

Celkovo 519 pacientov bolo randomizovaných do skupín: 259 do skupiny SPRYCELU a 260 k imatinibu. Základné charakteristiky boli dobre vyvážené medzi oboma liečebnými skupinami s ohľadom na vek (medián veku bol 46 rokov pre SPRYCELOVú skupinu a 49 rokov pre imatinibovú skupinu s 10 % pacientov v SPRYCELOVEJ skupine a 11 % pacientov v imatinibovej skupine vo veku 65 rokov alebo starších), pohlavie (ženy 44 % v SPRYCELOVEJ skupine a 37 % v imatinibovej skupine), a rasu (kaukazská 51 % SPRYCELOVEJ skupine v a 55 % v imatinibovej skupine, ázijská 42 % v SPRYCELOVEJ skupine a 37 % imatinibovej skupine). Na začiatku, bola distribúcia Hasford skóre podobná v SPRYCELOM a imatinibom liečenej skupine (nízke riziko: 33 % a 34 %, stredné riziko 48 % a 47 %, vysoké riziko: 19 % a 19 % v SPRYCELOVEJ skupine a imatinibovej skupine v uvedenom poradí).

V minimálne 12 mesačnom následnom sledovaní, 85 % pacientov randomizovaných do skupiny so SPRYCELOM a 81 % pacientov randomizovaných do skupiny s imatinibom stále dostávalo najprv prvolíniovú liečbu. Prerušenie počas 12 mesiacov z dôvodu progresie ochorenia sa vyskytlo u 3 % pacientov liečených SPRYCELOM a u 5 % pacientov liečených imatinibom.

V minimálne 60 mesačnom následnom sledovaní, 60 % pacientov randomizovaných do skupiny so SPRYCELOM a 63 % pacientov randomizovaných do skupiny s imatinibom stále dostávalo prvolíniovú liečbu. Prerušenie liečby počas 60 mesiacov z dôvodu progresie ochorenia sa vyskytlo u 11 % pacientov liečených SPRYCELOM a u 14 % pacientov liečených imatinibom.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 9. Štatisticky významne väčší podiel pacientov v SPRYCELOVEJ skupine dosiahol cCCyR v priebehu prvých 12 mesiacov liečby v porovnaní s pacientmi v imatinibovej skupine. Účinnosť SPRYCELU bola dôsledne preukázaná v rôznych podskupinách, zahŕňajúc vek, pohlavie a východiskové Hasford skóre.

**Tabuľka 9: Výsledky účinnosti z 3. fázy štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi s chronickou fázou CML**

|                                              | <b>SPRYCEL<br/>n= 259</b> | <b>imatinib<br/>n= 260</b> | <b>p-hodnota</b> |
|----------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------|
| <b>Miera odpovede (95 % CI)</b>              |                           |                            |                  |
| <b>Cytogenetická odpoveď</b>                 |                           |                            |                  |
| <b>v priebehu 12 mesiacov</b>                |                           |                            |                  |
| cCCyR <sup>a</sup>                           | 76,8 % (71,2–81,8)        | 66,2 % (60,1-71,9)         | p< 0,007*        |
| CCyR <sup>b</sup>                            | 85,3 % (80,4 – 89,4)      | 73,5 % (67,7 – 78,7)       | —                |
| <b>v priebehu 24 mesiacov</b>                |                           |                            |                  |
| cCCyR <sup>a</sup>                           | 80,3 %                    | 74,2 %                     | —                |
| CCyR <sup>b</sup>                            | 87,3 %                    | 82,3 %                     | —                |
| <b>v priebehu 36 mesiacov</b>                |                           |                            |                  |
| cCCyR <sup>a</sup>                           | 82,6 %                    | 77,3 %                     | —                |
| CCyR <sup>b</sup>                            | 88,0 %                    | 83,5 %                     | —                |
| <b>v priebehu 48 mesiacov</b>                |                           |                            |                  |
| cCCyR <sup>a</sup>                           | 82,6 %                    | 78,5 %                     | —                |
| CCyR <sup>b</sup>                            | 87,6 %                    | 83,8 %                     | —                |
| <b>v priebehu 60 mesiacov</b>                |                           |                            |                  |
| cCCyR <sup>a</sup>                           | 83,0 %                    | 78,5 %                     | —                |
| CCyR <sup>b</sup>                            | 88 %                      | 83,8 %                     | —                |
| <b>Veľká molekulárna odpoveď<sup>c</sup></b> |                           |                            |                  |
| <b>12 mesiacov</b>                           | 52,1 % (45,9-58,3)        | 33,8 % (28,1-39,9)         | p< 0,00003*      |
| <b>24 mesiacov</b>                           | 64,5 % (58,3 – 70,3)      | 50 % (43,8 – 56,2)         | —                |
| <b>36 mesiacov</b>                           | 69,1 % (63,1 – 74,7)      | 56,2 % (49,9 – 62,3)       | —                |
| <b>48 mesiacov</b>                           | 75,7 % (70,0 – 80,8)      | 62,7 % (56,5 – 68,6)       | —                |
| <b>60 mesiacov</b>                           | 76,4 % (70,8 – 81,5)      | 64,2 % (58,1 – 70,1)       | p=0,0021         |
| <b>Pomer rizika (HR)</b>                     |                           |                            |                  |
| <b>počas 12 mesiacov (99,99 % CI)</b>        |                           |                            |                  |
| Čas do cCCyR                                 | 1,55 (1,0 – 2,3)          |                            | p< 0,0001*       |
| Čas do MMR                                   | 2,01 (1,2 – 3,4)          |                            | p< 0,0001*       |
| Trvania cCCyR                                | 0,7 (0,4 – 1,4)           |                            | P< 0,035         |
| <b>počas 24 mesiacov (95% CI)</b>            |                           |                            |                  |
| Čas do cCCyR                                 | 1,49 (1,22 – 1,82)        |                            | —                |
| Čas do MMR                                   | 1,69 (1,34 – 2,12)        |                            | —                |
| Trvania cCCyR                                | 0,77 (0,55 – 1,10)        |                            | —                |
| <b>počas 36 mesiacov (95% CI)</b>            |                           |                            |                  |
| Čas do cCCyR                                 | 1,48 (1,22 – 1,80)        |                            | —                |
| Čas do MMR                                   | 1,59 (1,28 – 1,99)        |                            | —                |
| Trvania cCCyR                                | 0,77 (0,53 – 1,11)        |                            | —                |
| <b>počas 48 mesiacov (95% CI)</b>            |                           |                            |                  |
| Čas do cCCyR                                 | 1,45 (1,20 – 1,77)        |                            | —                |
| Čas do MMR                                   | 1,55 (1,26 – 1,91)        |                            | —                |
| Trvania cCCyR                                | 0,81 (0,56 – 1,17)        |                            | —                |
| <b>počas 60 mesiacov (95% CI)</b>            |                           |                            |                  |
| Čas do cCCyR                                 | 1,46 (1,20 – 1,77)        |                            | p=0,0001         |
| Čas do MMR                                   | 1,54 (1,25 – 1,89)        |                            | p<0,0001         |
| Trvania cCCyR                                | 0,79 (0,55 – 1,13)        |                            | p=0,1983         |

<sup>a</sup> Potvrdená kompletná cytogenetická odpoveď (cCCyR) je definovaná ako odpoveď známa z dvoch po sebe idúcich udalostí (najmenej 28 dní odstup).

<sup>b</sup> Kompletná cytogenetická odpoveď (CCyR) je založená na jednom cytogenetickom zhodnotení kostnej drene.

<sup>c</sup> Veľká molekulová odpoveď (v akomkoľvek čase) bola definovaná ako BCR-ABL podiely  $\leq 0,1$  % podľa RQ-PCR vo vzorkách periférnej krvi štandardizovaných na Medzinárodnej stupnici. Ide o kumulatívne miery predstavujúce minimálne sledovanie pre stanovený časový rámec.

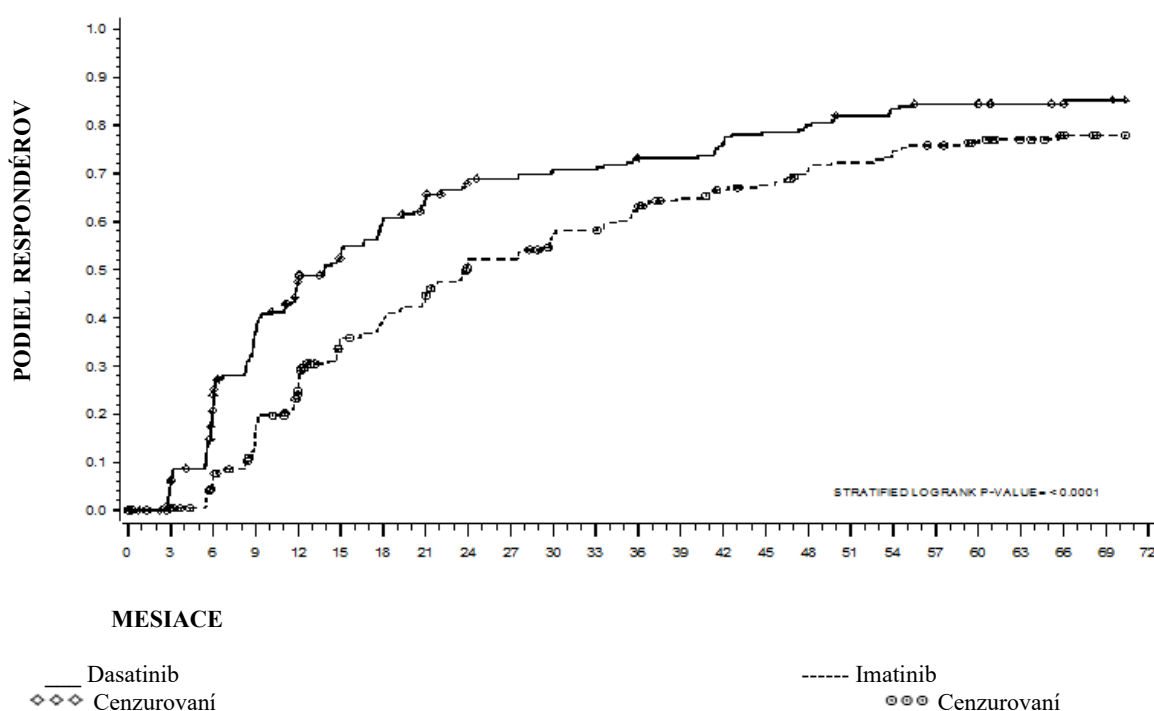
\*Upravené na Hasford skóre a uvedená štatistická významnosť na preddefinovanú nominálnu hodnotu významnosti.

CI = interval spoľahlivosti

Po 60 mesačnom následnom sledovaní bol medián času do cCCyR 3,1 mesiaca v SPRYCELOVEJ skupine a 5,8 mesiaca v imatinibovej skupine u pacientov s potvrdenou CCyR. Medián času do MMR bol po 60 mesačnom následnom sledovaní 9,3 mesiaca v SPRYCELOVEJ skupine a 15,0 mesiacov v imatinibovej skupine pacientov s MMR. Tieto výsledky sú zhodné s tými, ktoré sa zistili po 12, 24 a 36 mesiacoch.

Čas do MMR je zobrazený graficky na Grafe 1. Čas do MMR bol rovnomerne kratší u pacientov liečených dasatinibom v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom.

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

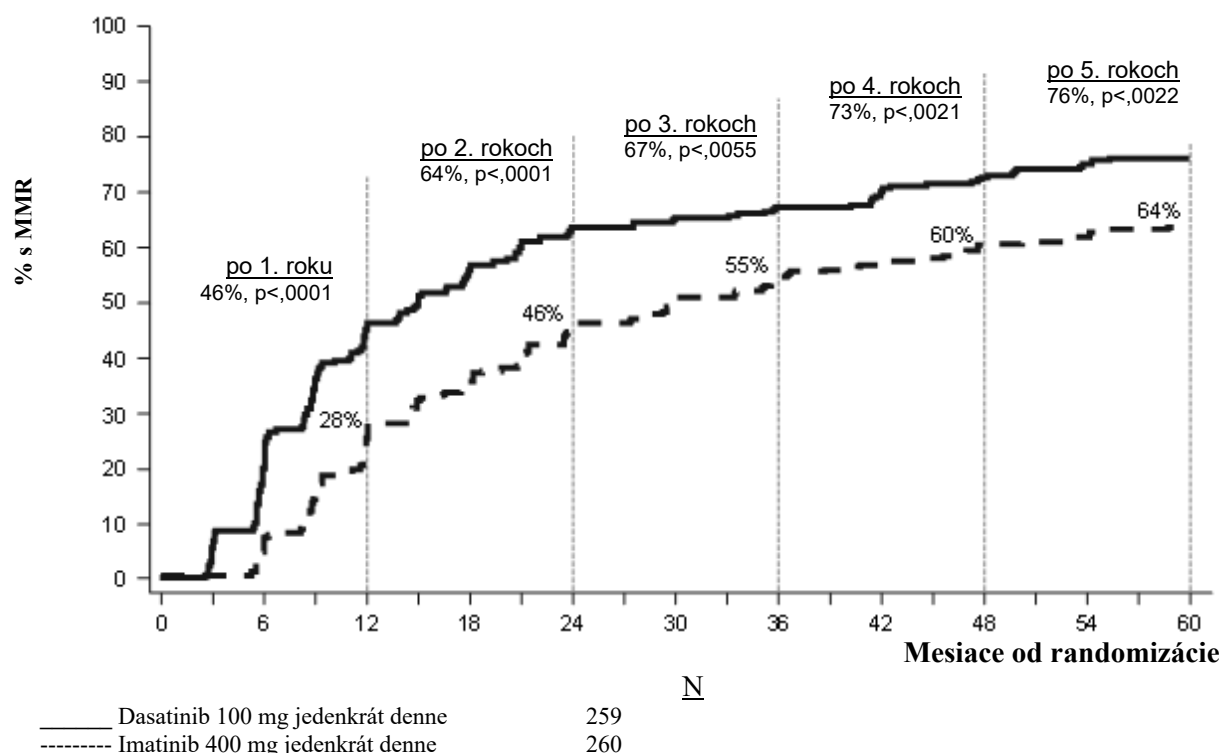


| SKUPINA                   | # RESPONDÉRY / # RANDOMIZOVANÍ | POMER |
|---------------------------|--------------------------------|-------|
| <u>RIZIKA (95 % CI)</u>   |                                |       |
| Dasatinib                 | 198/259                        |       |
| Imatinib                  | 167/260                        |       |
| Dasatinib pred imatinibom | 1,54 ( 1,25 - 1,89)            |       |

Miery cCCyR v SPRYCELOM a imatinibom liečenej skupine, v uvedenom poradí, počas 3 mesiacov (54 % a 30 %), počas 6 mesiacov (70 % a 56 %), a počas 9 mesiacov (75 % a 63 %), počas 24 mesiacov (80 % a 74 %), počas 36 mesiacov (83 % a 77 %), počas 48 mesiacov (83 % a 79 %) a počas 60 mesiacov (83 % a 79 %) boli zhodné s primárnym koncovým ukazovateľom. Miery MMR v SPRYCELOM a imatinibom liečenej skupine, v uvedenom poradí počas 3 mesiacov (8 % a 0,4 %), 6 mesiacov (27 % a 8 %), 9 mesiacov (39 % a 18 %), 12 mesiacov (46 % a 28 %), 24 mesiacov (64 % a 46 %), 36 mesiacov (67 % a 55 %), 48 mesiacov (73 % a 60 %) a počas 60 mesiacov (76 % a 64 %) boli tiež v zhode s primárnym koncovým ukazovateľom.

Pomery MMR pri špecifických časových bodoch sú zobrazené graficky na Grafe 2. Pomery MMR boli rovnomerne vyššie u pacientov liečených dasatinibom v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom.

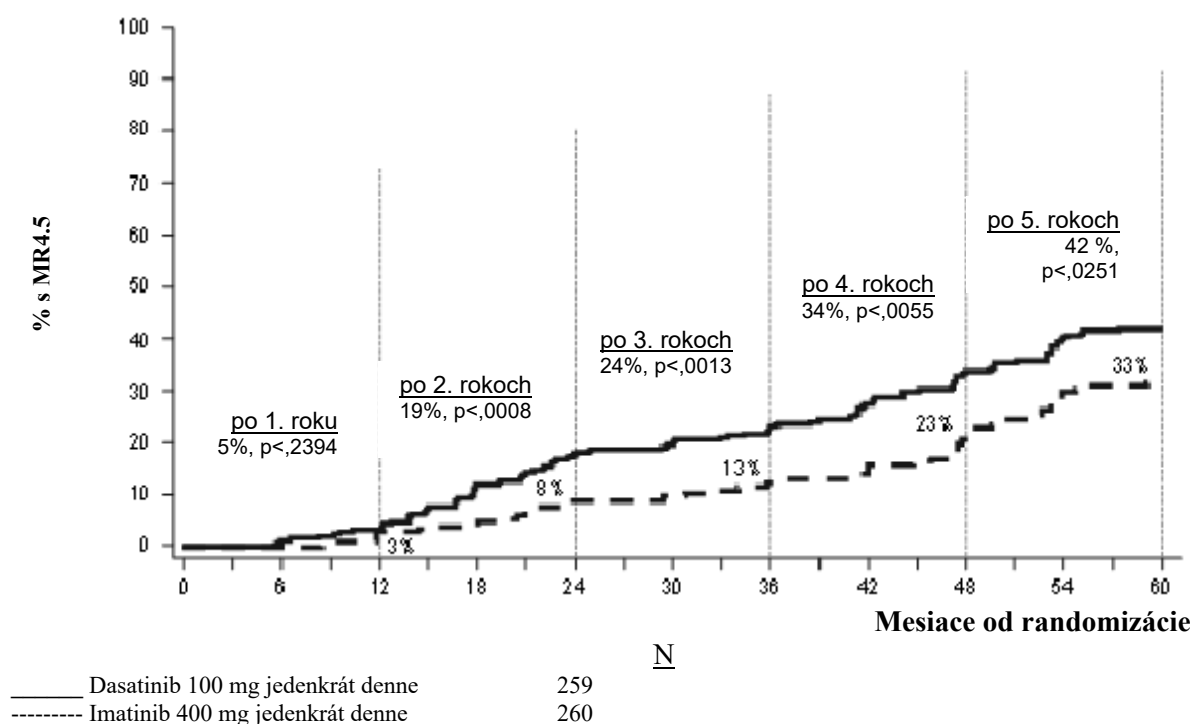
**Graf 2: Hodnoty MMR v priebehu času – všetci randomizovaní pacienti v 3. fáze štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML)**



Podiel pacientov, ktorí dosiahli pomer BCR-ABL  $\leq 0,01$  % (4-log zníženie) v akomkoľvek čase bol vyšší v SPRYCELOM liečenej skupine v porovnaní s imatinibom liečenej skupine (54,1 % proti 45 %). Podiel pacientov, ktorí dosiahli pomer BCR-ABL  $\leq 0,032$  % (4,5-log zníženie) v akomkoľvek čase bol vyšší v SPRYCELOM liečenej skupine v porovnaní s imatinibom liečenej skupine (44 % proti 34 %).

Pomery MR4.5 v priebehu času sú zobrazené graficky na Grafe 3. Pomery MR4.5 boli v priebehu času rovnomerne vyššie u pacientov liečených dasatinibom v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom.

**Graf 3: Hodnoty MR4.5 v priebehu času – všetci randomizovaní pacienti v 3. fáze štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML**



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

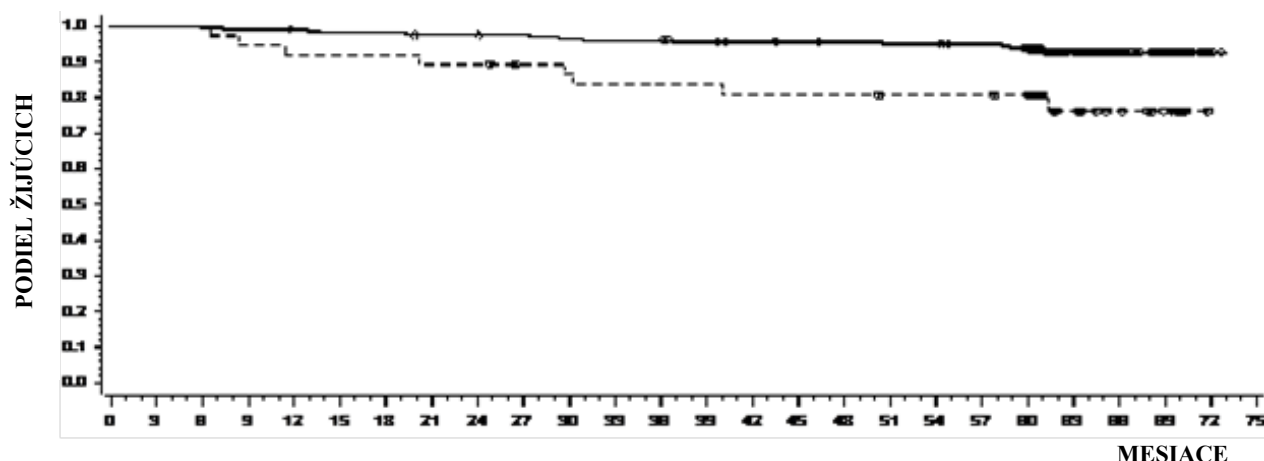
V ďalšej analýze dosiahlo viac pacientov liečených dasatinibom (84 %) skorú molekulárnu odpoveď (definovanú ako hladiny BCR-ABL  $\leq 10\%$  po 3 mesiacoch) v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom (64 %). Pacienti s dosiahnutou skorou molekulárnou odpoveďou mali nižšie riziko transformácie, vyšší pomer prežívania bez progresie (PFS, progression-free survival) a vyšší pomer celkového prežívania (OS, overall survival), ako je uvedené v tabuľke 10.

**Tabuľka 10: Pacienti s dasatinibom s BCR-ABL  $\leq 10\%$  a  $> 10\%$  po 3 mesiacoch**

| Dasatinib N = 235                      | Pacienti s BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 mesiacoch | Pacienti s BCR-ABL $> 10\%$ po 3 mesiacoch |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Počet pacientov (%)                    | 198 (84,3)                                    | 37 (15,7)                                  |
| Transformácia po 60 mesiacoch, n/N (%) | 6/198 (3,0)                                   | 5/37 (13,5)                                |
| Pomer PFS po 60 mesiacoch (95 % CI)    | 92,0 % (89,6; 95,2)                           | 73,8 % (52,0; 86,8)                        |
| Pomer OS po 60 mesiacoch (95 % CI)     | 93,8 % (89,3; 96,4)                           | 80,6 % (63,5; 90,2)                        |

Hodnoty OS pri špecifických časových bodoch sú zobrazené na Grafe 4. Hodnota OS bola rovnomerne vyššia u pacientov liečených dasatinibom, ktorí dosiahli hladinu BCR-ABL  $\leq 10\%$  po 3 mesiacoch než u tých, ktorí ju nedosiahli.

**Graf 4: Grafické znázornenie orientačných bodov celkového prežívania po dasatinibe pomocou hladiny BCR-ABL ( $\square$  10 % alebo  $> 10$  %) po 3 mesiacoch v 3. fáze štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi s chronickou fázou CML**



#### Rizikoví pacienti

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

—  $\leq 10\%$   
 ◆◆◆ Cenzurovaní

-----  $> 10\%$   
 ◎◎◎ Cenzurovaní

| SKUPINA                | # ÚMRTIA / # Pacient, ktorý ukončil štúdiu | MEDIÁN (95 % CI) |
|------------------------|--------------------------------------------|------------------|
| POMER RIZIKA (95 % CI) |                                            |                  |
| $\leq 10\%$            | 14/198                                     | (. - .)          |
| $> 10\%$               | 8/37                                       | (. - .)          |
|                        |                                            | 0,29             |
|                        |                                            | (0,12 – 0,69)    |

Progresia ochorenia bola definovaná ako zvýšenie bielych krviniek napriek zodpovedajúcej liečbe, strata CHR, čiastočná CyR alebo CCyR, progresia do akcelerovanej fázy alebo blastovej fázy alebo smrť. Odhadovaná miera 60-mesačného PFS bola 88,9 % (CI: 84 % – 92,4 %) v dasatinibom a imatinibom liečenej skupine. Zmena na akcelerovanú alebo blastovú fázu po 60 mesiacoch sa vyskytla u niekoľkých dasatinibom liečených pacientov ( $n=8$ ; 3 %) v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom ( $n = 15$ ; 5,8 %). Odhadovaná miera 60-mesačného prežitia pre dasatinibom a imatinibom liečených pacientov bola 90,9 % (CI: 86,6 % – 93,8 %) a 89,6 % (CI: 85,2 % – 92,8 %), v uvedenom poradí. Medzi dasatinibom a imatinibom nebol rozdiel v OS (HR 1,01; 95 % CI: 0,58 – 1,73;  $p=0,9800$ ) a PFS (HR 1,00, 95 % CI: 0,58 – 1,72,  $p = 0,9998$ ).

U pacientov, u ktorých sa zaznamenala progresia ochorenia alebo ukončenie liečby dasatinibom alebo imatinibom, sa vykonalo sekvenovanie BCR-ABL na krvných vzorkách od pacientov, u ktorých boli dostupné. V oboch liečených ramenách sa pozoroval podobný pomer výskytu mutácií. Mutácie detekované u pacientov liečených dasatinibom boli T315I, F317I/L a V299L. V ramene liečenom imatinibom sa detekovalo iné spektrum mutácií. Na základe *in vitro* údajov sa dasatinib neprejavuje ako účinný voči mutácii T315I.

#### Chronická fáza CML – Rezistencia alebo intolerancia na predošlú liečbu imatinibom

Vykonal sa dve klinické štúdie s pacientmi rezistentnými alebo intolerantnými na imatinib; koncovým ukazovateľom primárnej účinnosti v týchto štúdiách bola veľká cytogenetická odpoveď (MCyR).

##### 1. štúdia

Otvorená, randomizovaná, nekomparatívna, multicentrická štúdia sa vykonala s pacientmi, u ktorých zlyhala úvodná liečba so 400 alebo 600 mg imatinibu. Boli randomizovaní (2:1) buď do skupiny s dasatinibom (70 mg dvakrát denne) alebo s imatinibom (400 mg dvakrát denne). Prechod do alternatívnej liečebnej skupiny bol povolený vtedy, ak pacienti vykazovali známky progresie ochorenia alebo intoleranciu, ktorú nebolo možné zvládnuť úpravou dávky. Primárny koncový ukazovateľ bol MCyR po 12 týždňoch. Sú dostupné výsledky u 150 pacientov: 101 pacientov bolo

randomizovaných do skupiny s dasatinibom a 49 pacientov do skupiny s imatinibom (všetci pacienti boli rezistentní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po randomizáciu bol 64 mesiacov v skupine s dasatinibom a 52 mesiacov v skupine s imatinibom. Všetci pacienti boli po predošlej intenzívnej liečbe. Predošlá úplná hematologická odpoveď (CHR) na imatinib sa dosiahla u 93 % z celkovej populácie pacientov. Predošlá MCyR na imatinib sa dosiahla u 28 % pacientov v skupine s dasatinibom a u 29 % pacientov v skupine s imatinibom.

Medián trvania liečby bol 23 mesiacov pre skupinu s dasatinibom (pričom dosiaľ bolo 44 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov) a 3 mesiace pre skupinu s imatinibom (pričom dosiaľ bolo 10 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov). Pred prechodom do druhej skupiny liečby dosiahlo CHR v skupine s dasatinibom deväťdesiattri percent pacientov a imatinibom 82 % pacientov.

Počas 3 mesiacov sledovania došlo k MCyR častejšie v skupine s dasatinibom (36 %) ako v skupine s imatinibom (29 %). Pozoruhodné je, že v skupine s dasatinibom hlásilo úplnú cytogenetickú odpoveď (CCyR) 22 % pacientov, pričom v skupine s imatinibom dosiahlo CCyR len 8 %. Pri dlhšej liečbe a sledovaní (medián 24 mesiacov) sa MCyR dosiahla u 53 % pacientov liečených dasatinibom (CCyR u 44 %) a u 33 % pacientov liečených imatinibom (CCyR u 18 %) pred prechodom do druhej skupiny. Medzi pacientmi, ktorí užívali imatinib v dávke 400 mg pred vstupom do štúdie, MCyR dosiahlo 61 % pacientov v ramene s dasatinibom a 50 % v ramene s imatinibom.

Na základe Kaplan-Meierových odhadov pomer pacientov, ktorí si udržali MCyR počas 1 roka bol 92 % (95 % CI: [85 % – 100 %]) pre dasatinib (CCyR 97 %, 95 % CI: [92 % – 100 %]) a 74 % (95 % CI: [49 % – 100 %]) pre imatinib (CCyR 100 %). Pomer pacientov, ktorí si udržali MCyR počas 18 mesiacov bol 90 % (95 % CI: [82 % – 98 %]) pre dasatinib (CCyR 94 %, 95 % CI: [87 % – 100 %]) a 74 % (95 % CI: [49 % – 100 %]) pre imatinib (CCyR 100 %).

Na základe Kaplan-Meierových odhadov pomer pacientov, ktorí mali progresiu prežívania (PFS) počas 1 roka bol 91 % (95 % CI: [85 % – 97 %]) pre dasatinib a 73 % (95 % CI: [54 % – 91 %]) pre imatinib. Pomer pacientov, ktorí mali PFS počas 2 rokov bol 86 % (95 % CI: [78 % – 93 %]) pre dasatinib a 65 % (95 % CI: [43 % – 87 %]) pre imatinib.

Z celkového počtu 43 % pacientov v skupine s dasatinibom a 82 % pacientov v skupine s imatinibom došlo k zlyhaniu liečby, ktoré bolo definované ako progresia ochorenia alebo prechod do druhej skupiny liečby (nedostatočná odpoveď, intolerancia skúšaného lieku, atď.).

Výskyt veľkej cytogenetickej odpovede (definovaný ako BCR-ABL/kontrola transkriptov  $\leq 0,1$  % s RQ-PCR vo vzorke periférnej krvi) pred prechodom do druhej skupiny bol 29 % pre dasatinib a 12 % pre imatinib.

## 2. štúdia

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi rezistentnými alebo intolerantnými na imatinib (napr. pacienti, ktorí majú skúsenosť so signifikantnou toxicitou počas liečby imatinibom, ktorý vylučuje ďalšiu liečbu).

Dasatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 387 pacientov (288 rezistentní a 99 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 61 mesiacov. Väčšina pacientov (53 %) dostala predošlú liečbu imatinibom trvajúcu viac ako 3 roky. Väčšina rezistentných pacientov (72 %) užívala > 600 mg imatinibu. Okrem imatinibu dostalo 35 % pacientov aj predošlú cytotoxickú chemoterapiu, 65 % dostalo predošlú liečbu interferónom a 10 % bolo po predošlej transplantácii kmeňových buniek. Tridsaťosem percent pacientov malo na začiatku liečby mutácie, o ktorých je známe, že vyvolávajú rezistenciu na imatinib. Medián trvania liečby dasatinibom bol 24 mesiacov, pričom dosiaľ bolo 51 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 11. MCyR sa dosiahla u 55 % pacientov rezistentných na imatinib a 82 % pacientov intolerantných na imatinib. Pri minimálne 24-mesačnom sledovaní malo len 21 z 240 pacientov, ktorí dosiahli MCyR, progresiu ochorenia a nedosiahli medián trvania MCyR.

Na základe Kaplan-Meierových odhadov si 95 % (95 % CI: [92 % – 98 %]) pacientov udržalo MCyR počas 1 roka a 88 % (95 % CI: [83 % – 93 %]) si udržalo MCyR počas 2 rokov. Pomer pacientov, ktorí si udržali CCyR počas roka bol 97 % (95 % CI: [94 % – 99 %]) a počas 2 rokov bol 90 % (95 %

CI: [86 % – 95 %]). Štyridsaťdva percent pacientov rezistentných na imatinib bez predchádzajúcej MCyR na imatinib (n= 188) dosiahlo MCyR s dasatinibom.

Vyskytlo sa 45 odlišných BCR-ABL mutácií u 38 % pacientov zúčastnených v tejto štúdií. Úplná hematologická odpoveď alebo MCyR bola dosiahnutá u pacientov majúci množstvo BCR-ABL mutácií súvisiacich s rezistenciou na imatinib okrem T315I. Podiel MCyR v 2. roku bol podobný či pacienti mali nejakú základnú BCR-ABL mutáciu, P-loop mutáciu alebo nemali mutáciu (63 %, 61 % a 62 %).

Medzi pacientmi rezistentnými na imatinib bol odhadovaný pomer PFS 88 % (95 % CI: [84 % – 92 %]) v 1. roku a 75 % (95 % CI: [69 % – 81 %]) v 2 roku. Medzi pacientmi intolerantnými na imatinib bol odhadovaný pomer PFS 98 % (95 % CI: [95% – 100%]) v 1. roku a 94% (95 % CI: [88% – 99%]) v 2 roku.

Pomer veľkej molekulárnej odpovede po 24 mesiacoch bol 45 % (35 % pre imatinib rezistentných pacientov a 74 % pre imatinib intolerantných pacientov).

#### Akcelerovaná fáza CML

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi intolerantnými alebo rezistentnými na imatinib. Dasatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 174 pacientov (161 rezistentní a 13 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 82 mesiacov. Medián trvania liečby dasatinibom bol 14 mesiacov, pričom dosiaľ bolo 31% pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (hodnotený u 41 pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 46 %. Ďalšie výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 11.

#### Myeloidná blastická fáza CML

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi intolerantnými alebo rezistentnými na imatinib. Dasatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 109 pacientov (99 rezistentní a 10 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 48 mesiacov. Medián trvania liečby dasatinibom bol 3,5 mesiacov, pričom dosiaľ bolo 12 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (hodnotený u 19 pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 68 %. Ďalšie výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 11.

#### Lymfoidná blastická fáza CML a Ph+ ALL

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi v lymfoidnej blastической fáze CML alebo s Ph+ ALL, ktorí boli rezistentní alebo intolerantní na predošlú liečbu imatinibom. Dasatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 48 pacientov v lymfoidnej blastической fáze CML (42 rezistentní a 6 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 28 mesiacov. Medián trvania liečby dasatinibom bol 3 mesiace s 2 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (všetkých 22 liečených pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 50 %. Okrem toho dasatinib 70 mg dvakrát denne užívalo 46 pacientov s Ph+ ALL (44 rezistentní a 2 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 18 mesiacov. Medián trvania liečby dasatinibom bol 3 mesiace, pričom dosiaľ bolo 7 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (všetkých 25 liečených pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 52 %. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 11. Za zmienku stojí, že veľká hematologická odpoveď (MaHR) bola dosiahnutá rýchlo (väčšinou do 35 dní od prvého podania dasatinibu u pacientov v lymfoidnej blastической fáze CML, a do 55 dní u pacientov s Ph+ ALL).

**Tabuľka 11: Účinnosť SPRYCELU vo fáze II klinických štúdií s jednou skupinou<sup>a</sup>**

|                                                      | Chronická<br>fáza<br>(n= 387) | Akcelero-<br>vá fáza<br>(n= 174) | Myeloidná<br>blastová<br>fáza<br>(n= 109) | Lymfoidná<br>blastová<br>fáza (n= 48) | Ph+ ALL<br>(n= 46)   |
|------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| <b>Pomer hematologickej odpovede<sup>b</sup> (%)</b> |                               |                                  |                                           |                                       |                      |
| MaHR (95% CI)                                        | n/a                           | <b>64% (57 – 72)</b>             | <b>33% (24 – 43)</b>                      | <b>35% (22 – 51)</b>                  | <b>41% (27 – 57)</b> |
| CHR (95% CI)                                         | <b>91% (88 – 94)</b>          | 50% (42 – 58)                    | 26% (18 – 35)                             | 29% (17 – 44)                         | 35% (21 – 50)        |
| NEL (95% CI)                                         | n/a                           | 14% (10 – 21)                    | 7% (3 – 14)                               | 6% (1 – 17)                           | 7% (1 – 18)          |
| <b>Trvanie MaHR (%; Kaplan-Meierove odhady)</b>      |                               |                                  |                                           |                                       |                      |
| 1. rok                                               | n/a                           | 79% (71 – 87)                    | 71% (55 – 87)                             | 29% (3 – 56)                          | 32% (8 – 56)         |
| 2. rok                                               | n/a                           | 60% (50 – 70)                    | 41% (21 – 60)                             | 10% (0 – 28)                          | 24% (2 – 47)         |
| <b>Cytogenetická odpoveď<sup>c</sup> (%)</b>         |                               |                                  |                                           |                                       |                      |
| MCyR (95% CI)                                        | <b>62% (57 – 67)</b>          | 40% (33 – 48)                    | 34% (25 – 44)                             | 52% (37 – 67)                         | 57% (41 – 71)        |
| CCyR (95% CI)                                        | 54% (48 – 59)                 | 33% (26 – 41)                    | 27% (19 – 36)                             | 46% (31 – 61)                         | 54% (39 – 69)        |
| <b>Prežívanie (%; Kaplan-Meierove odhady)</b>        |                               |                                  |                                           |                                       |                      |
| Progresia – voľná                                    |                               |                                  |                                           |                                       |                      |
| 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)         |
| Celková                                              |                               |                                  |                                           |                                       |                      |
| 1. rok                                               | 97% (95 – 99)                 | 83% (77 – 89)                    | 48% (38 – 59)                             | 30% (14 – 47)                         | 35% (20 – 51)        |
| 2. rok                                               | 94% (91 – 97)                 | 72% (64 – 79)                    | 38% (27 – 50)                             | 26% (10 – 42)                         | 31% (16 – 47)        |

Údaje uvedené v tabuľke sú zo štúdií s užívanou úvodnou dávkou 70 mg dvakrát denne. Pozri časť 4.2 pre odporúčenú úvodnú dávku.

<sup>a</sup> Čísla v bold fonte sú výsledky primárneho koncového ukazovateľa.

<sup>b</sup> Kritéria hematologickej odpovede (všetky odpovede boli potvrdené po 4 týždňoch): Veľká hematologická odpoveď: (MaHR) = úplná hematologická odpoveď (CHR) + žiadna prítomnosť leukémie (NEL).

CHR (chronická CML): WBC ≤ zdravotníckeho zariadenia ULN, trombocyty < 450 000/mm<sup>3</sup>, bez blastov alebo promyelocytov v periférnej krvi, < 5% myelocytov plus metamyelocyty v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20% a žiadne extramedulárne postihnutie.

CHR (pokročilá CML/Ph+ ALL): WBC ≤ zdravotníckeho zariadenia ULN, ANC ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyty ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, bez blastov alebo promyelocytov v periférnej krvi, blasty kostnej drene ≤ 5%, < 5% myelocytov plus metamyelocyty v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20% a žiadne extramedulárne postihnutie.

NEL: rovnaké kritéria ako pre CHR ale ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> a < 1 000/mm<sup>3</sup>, alebo trombocyty ≥ 20 000/mm<sup>3</sup> a ≤ 100 000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Kritéria cytogenetickej odpovede: úplná (0 % Ph+ metafáza) alebo čiastočná (> 0 % – 35 %). MCyR (0 % – 35 %) kombinovaná úplná a čiastočná odpoveď.

n/a = neaplikovateľný; CI = interval spoľahlivosti; ULN = horný limit normálneho rozpätia.

Výsledok u pacientov s transplantáciou kostnej drene po liečbe dasatinibom nie je úplne zhodnotený.

**Klinické štúdie fázy III u pacientov s CML v chronickej, akcelerovanej alebo myeloidnej blastovej fáze a Ph+ ALL, ktorí boli rezistentní alebo netolerovali imatinib**

Dve randomizované, otvorené štúdie sa vykonali na zhodnotenie účinnosti dasatinibu podávaného jedenkrát denne v porovnaní s dasatinibom podávaným dvakrát denne. Výsledky uvedené nižšie sú založené na minimálne 2-ročnom a 7-ročnom následnom sledovaní po začatí liečby dasatinibom.

### 1. štúdia

V štúdií s chronickou fázou CML bola MCyR primárnym koncovým ukazovateľom u pacientov rezistentných na imatinib. MCyR bola hlavným sekundárnym koncovým ukazovateľom pri celkovej dennej dávke u pacientov rezistentných na imatinib. Ďalšie sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali trvanie MCyR, PFS a celkového prežitia. Z celkového počtu 670 pacientov, z ktorých bolo 497 rezistentných na imatinib, boli pacienti v skupinách randomizovaní na dasatinib v dávke 100 mg jedenkrát denne, 140 mg jedenkrát denne, 50 mg dvakrát denne alebo 70 mg dvakrát denne. Medián trvania liečby všetkých pacientov stále liečených s minimálne 5-ročným následným sledovaním (n=205) bol 59 mesiacov (rozpätie 28 – 66 mesiacov). Medián trvania liečby všetkých pacientov po 7-ročnom následnom sledovaní bol 29,8 mesiaca (rozpätie < 1 – 92,9 mesiaca).

Účinnosť sa dosiahla vo všetkých skupinách liečených dasatinibom v dávkovacej schéme jedenkrát denne dokazujúc porovnateľnú účinnosť (nie horšiu) dávkovacej schémy dvakrát denne primárneho koncového ukazovateľa účinnosti (rozdiel v MCyR 1,9 %, 95 % interval spoľahlivosti [-6,8 % – 10,6 %]); schéma dávkovania 100 mg jedenkrát denne však potvrdila zlepšenú bezpečnosť a znášanlivosť. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľkách 12 a 13.

**Tabuľka 12: Účinnosť SPRYCELU v štúdií fázy III optimalizácie dávky: rezistencia alebo intolerancia na imatinib chronická fáza CML (2-ročné výsledky)<sup>a</sup>**

|                                                                                             |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Všetci pacienti</b>                                                                      | <b>n=167</b>   |
| <b>Pacienti rezistentní na imatinib</b>                                                     | <b>n=124</b>   |
| <b>Pomer hematologickej odpovede<sup>b</sup> (%) (95 % CI)</b>                              |                |
| CHR                                                                                         | 92 % (86 – 95) |
| <b>Cytogenetická odpoveď<sup>c</sup> (%) (95 % CI)</b>                                      |                |
| <b>MCyR</b>                                                                                 |                |
| Všetci pacienti                                                                             | 63 % (56 – 71) |
| Pacienti rezistentní na imatinib                                                            | 59 % (50 – 68) |
| <b>CCyR</b>                                                                                 |                |
| Všetci pacienti                                                                             | 50 % (42 – 58) |
| Pacienti rezistentní na imatinib                                                            | 44 % (35 – 53) |
| <b>Veľká molekulárna odpoveď u pacientov, ktorí dosiahli CCyR<sup>d</sup> (%) (95 % CI)</b> |                |
| Všetci pacienti                                                                             | 69 % (58 – 79) |
| Pacienti rezistentní na imatinib                                                            | 72 % (58 – 83) |

<sup>a</sup> Výsledky hlásené pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne.

<sup>b</sup> Kritéria hematologickej odpovede (všetky odpovede potvrdené po 4 týždňoch): Kompletná hematologická odpoveď (CHR) (chronická CML): WBC ≤ ULN zdravotníckeho zariadenia, trombocyty < 450,000/mm<sup>3</sup>TP, žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, <5 % myelocytov plus metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20 % a žiadne extramedulárne postihnutia.

<sup>c</sup> Kritéria cytogenetickej odpovede: úplná (0 % Ph+ metafáza) alebo čiastočná (> 0 %–35 %). MCyR (0 %–35 %) kombinácie s úplnými a čiastočnými odpoveďami.

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

**Tabuľka 13: Dlhodobá účinnosť SPRYCELU v 3. fáze štúdie optimalizácie dávky: rezistencia alebo intolerancia na imatinib pacienti s chronickou fázou CML<sup>a</sup>**

|                                                       | Minimálne obdobie následného sledovania |                |               |               |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|---------------|---------------|
|                                                       | 1. rok                                  | 2. roky        | 5. rokov      | 7. rokov      |
| <b>Veľká molekulárna odpoveď</b>                      |                                         |                |               |               |
| Všetci pacienti                                       | NA                                      | 37 % (57/154)  | 44 % (71/160) | 46 % (73/160) |
| Pacienti rezistentní na imatinib                      | NA                                      | 35 % (41/117)  | 42 % (50/120) | 43 % (51/120) |
| Pacienti intolerantní na imatinib                     | NA                                      | 43 % (16/37)   | 53 % (21/40)  | 55 % (22/40)  |
| <b>Prežívanie bez progresie ochorenia<sup>b</sup></b> |                                         |                |               |               |
| Všetci pacienti                                       | 90 % (86-95)                            | 80 % (73; 87)  | 51 % (41; 60) | 42 % (33; 51) |
| Pacienti rezistentní na imatinib                      | 88 % (82; 94)                           | 77 % (68; 85)  | 49 % (39; 59) | 39 % (29; 49) |
| Pacienti intolerantní na imatinib                     | 97 % (92; 100)                          | 87 % (76; 99)  | 56 % (37; 76) | 51 % (32; 67) |
| <b>Celkové prežívanie</b>                             |                                         |                |               |               |
| Všetci pacienti                                       | 96 % (93; 99)                           | 91 % (86; 96)  | 78 % (72; 85) | 65 % (56; 72) |
| Pacienti rezistentní na imatinib                      | 94 % (90; 98)                           | 89 % (84; 95)  | 77 % (69; 85) | 63 % (53; 71) |
| Pacienti intolerantní na imatinib                     | 100 % (100; 100)                        | 95 % (88; 100) | 82 % (70; 94) | 70 % (52; 82) |

<sup>a</sup> Výsledky hlásené pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne.

<sup>b</sup> Progresia bola definovaná ako zvýšenie počtu WBC, strata CHR alebo MCyR,  $\geq 30\%$  zvýšenie v Ph+ metafáze, potvrdená AP/BP ochorenia alebo smrť. PFS bolo analyzované na princípe úmyslu liečiť (intent-to-treat) a pacienti boli následne sledovaní na udalosti vrátane dodatočnej liečby.

Na základe Kaplan-Meierových odhadov bol pomer pacientov liečených dasatinibom v dávke 100 mg jedenkrát denne, ktorí si udržali MCyR počas 18 mesiacov 93 % (95 % CI: [88 % – 98 %]).

Účinnosť bola tiež hodnotená u pacientov, ktorí boli intolerantní na imatinib. V tejto populácii pacientov, ktorí užívali 100 mg jedenkrát denne bola MCyR dosiahnutá u 77 % a CCyR u 67 %.

## 2. štúdia

V štúdií s pokročilou fázou CML a Ph+ ALL bola MaHR primárnym koncovým ukazovateľom. Z celkových 611 pacientov, boli pacienti v skupinách randomizovaní dasatinibom buď v dávke 140 mg jedenkrát denne alebo 70 mg dvakrát denne. Medián trvania liečby bol priemerne 6 mesiacov (rozpätie 0,03 – 31 mesiacov).

Dávkovacia schéma jedenkrát denne poukázala porovnateľnú účinnosť (nie horšiu) s dávkovacou schémou dvakrát denne primárneho koncového ukazovateľa účinnosti (rozdiel v MaHR 0,8 %, 95 % interval spoľahlivosti [-7,1 % – 8,7 %]); dávkovacia schéma 140 mg jedenkrát denne však potvrdila zlepšenie bezpečnosti a znášanlivosti.

Pomery odpovede sú uvedené v tabuľke 14.

**Tabuľka 14: Účinnosť SPRYCELU v štúdií fázy III optimalizácie dávky: Pokročilá fáza CML a Ph+ ALL (2-ročné výsledky)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Výsledky hlásené pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

<sup>b</sup> Kritéria hematologickej odpovede (všetky kritéria boli potvrdené po 4 týždňoch): Veľká hematologická odpoveď: (MaHR) = úplná hematologická odpoveď (CHR) + bez prítomnosti leukémie (NEL).

CHR: WBC ≤ ULN zdravotníckeho zariadenia, ANC ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyty < 100 000/mm<sup>3</sup>, žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, blasty v krvi a v kostnej dreni ≤ 5 %, < 5 % myelocyty plus metamyelocyty v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20 % a žiadne extramedulárne postihnutia.

NEL: rovnaké kritériá ako pre CHR ale ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> a < 1 000/mm<sup>3</sup>, alebo trombocyty ≥ 20 000/mm<sup>3</sup> a ≤ 100 000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> MCyR kombinácie obidvoch úplnej (0 % Ph+ metafáza) a čiastočnej (> 0 % – 35 %) odpovede.

CI = interval spoľahlivosti ULN = horný limit normálneho rozpätia.

U pacientov s akcelerovanou fázou CML liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne sa nedosiahol medián trvania MaHR a medián celkového prežívania a medián PFS bol 25 mesiacov.

U pacientov s myeloidnou blastovou fázou CML liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne bol medián trvania MaHR 8 mesiacov, medián PFS bol 4 mesiace a medián celkového prežívania bol 8 mesiacov. U pacientov s lymfoidnou blastovou fázou CML liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne bol medián trvania MaHR 5 mesiacov, medián PFS bol 5 mesiacov a medián celkového prežívania bol 11 mesiacov.

Medián trvania MaHR u pacientov s Ph+ALL liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne bol 5 mesiacov, medián PFS bol 4 mesiace a medián celkového prežívania bol 7 mesiacov.

#### Pediatrická populácia

##### Pediatrickí pacienti s CML

Zo 130 pacientov s chronickou fázou CML (CML-CP) liečených v dvoch pediatrických štúdiách, otvorené, nerandomizované klinické skúšanie s nastavovaním dávky I. fáza a otvorené, nerandomizované klinické skúšanie II. fáza, bolo 84 pacientov (výhradne z klinického skúšania II. fázy) novo diagnostikovaných s CML-CP a 46 pacientov (17 z klinického skúšania I. fázy a 29 z klinického skúšania II. fázy), bolo rezistentných alebo intolerantných na predchádzajúcu liečbu imatinibom. Deväťdesiat sedem zo 130 pediatrických pacientov s CML-CP sa liečilo SPRYCELOM tabletami v dávke 60 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne (maximálna dávka 100 mg jedenkrát denne u pacientov s vyšším BSA). Pacienti sa liečili až do progresie ochorenia alebo do neakcetovateľnej toxicity.

Kľúčové koncové ukazovatele účinnosti boli: kompletná cytogenetická odpoveď (CCyR), veľká cytogenetická odpoveď (MCyR) a veľká molekulárna odpoveď (MMR). Výsledky sú uvedené v tabuľke 15.

**Tabuľka 15: Účinnosť SPRYCELU u pediatrických pacientov s CML-CP**  
**Kumulatívna odpoveď v priebehu času s obdobím minimálneho následného sledovania**

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

<sup>a</sup> Pacienti z pediatrickej štúdie II. fázy s novo diagnostikovanou CML-CP, ktorí užívali perorálnu tabletovú formu

<sup>b</sup> Pacienti z pediatrickej štúdie I. fázy a II. fázy s CML-CP s rezistenciou alebo intoleranciou na imatinib, ktorí užívali perorálnu tabletovú formu

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

V pediatrickej štúdii II. fázy bola u pacientov, ktorí užívali tabletovú formu odhadnutá 24-mesačná miera PFS u 51 pacientov s novo diagnostikovanou CML-CP 94,0 % (82,6; 98,0) a 81,7 % (61,4; 92,0) u 29 pacientov s CML-CP s rezistenciou/intoleranciou na imatinib. Po 24 mesiacoch následného sledovania bolo OS u novo diagnostikovaných pacientov 100 % a 96,6 % u pacientov rezistentných alebo intolerantných na imatinib.

V pediatrickej štúdii II. fázy progredoval do blastovej fázy CML 1 novo diagnostikovaný pacient a 2 pacienti rezistentní alebo intolerantní na imatinib.

33 novo diagnostikovaných pediatrických pacientov s CML-CP dostalo SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu v dávke 72 mg/m<sup>2</sup>. Táto dávka predstavuje o 30 % nižšiu expozíciu v porovnaní s odporúčanou dávkou (pozri časť 5.2. súhrn charakteristických vlastností lieku SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu). U týchto pacientov, CCyR a MMR po 12 mesiacoch boli CCyR: 87,9 % [95 % CI: (71,8-96,6)] a MMR: 45,5 % [95 % CI: (28,1-63,6)].

U pediatrických pacientov s CML-CP liečených dasatinibom predtým exponovaných imatinibu boli na konci liečby detegované mutácie: T315A, E255K a F317L. E255K a F317L však boli detegované aj pred liečbou. Na konci liečby neboli detegované žiadne mutácie u novo diagnostikovaných pacientov s CML-CP.

### Pediatrickí pacienti s ALL

Účinnosť SPRYCELU v kombinácii s chemoterapiou sa hodnotila v pivotnej štúdii s pediatrickými pacientmi s novo diagnostikovanou ALL s Ph+ počas jedného roka.

V tejto multicentrickej, historicky kontrolovanej štúdii II. fázy s dasatinibom pridaným k štandardnej chemoterapii u 106 pediatrických pacientov s novo diagnostikovanou ALL s Ph+, z nich 104 pacienti mali potvrdenú ALL s Ph+, dostalo dasatinib v dennej dávke 60 mg/m<sup>2</sup> s nepretržitou schémou podávania až do 24 mesiacov v kombinácii s chemoterapiou. Osemdesiatdva pacientov dostalo výlučne tablety dasatinibu a 24 pacientov dostalo dasatinib prášok na perorálnu suspenziu minimálne jedenkrát, 8 z nich dostalo výlučne dasatinib prášok na perorálnu suspenziu. Základný režim chemoterapie bol rovnaký ako sa použil v skúšaní AIEOP-BFM ALL 2000 (protokol chemoterapeutického štandardu chemoterapie s viacerými látkami). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo 3-ročné prežívanie bez udalosti (EFS), ktoré bolo 65,5 % (55,5; 73,7).

Miera minimálnej reziduálnej choroby (MRD, minimal residual disease) negativity hodnotená pomocou prestavby Ig/TCR bola na konci konsolidácie 71,7 % u všetkých liečených pacientov. Ak sa táto miera zakladala na 85 pacientoch s hodnotiteľnými posudkami Ig/TCR, odhad bol 89,4 %. Miery MRD negativity na konci indukcie a konsolidácie podľa meraní pomocou prietokovej cytometrie boli 66,0 % a 84,0 %, v uvedenom poradí.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika dasatinibu sa hodnotila u 229 dospelých zdravých jedincov a u 84 pacientov.

### Absorpcia

Dasatinib sa u pacientov po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva, pričom maximálne koncentrácie sa dosiahnu medzi 0,5 – 3 hodinami. Po perorálnom podaní je vzostup priemernej expozície (AUC<sub>T</sub>) približne úmerný prírastku dávky v celom rozmedzí dávok od 25 mg do 120 mg dvakrát denne. U pacientov je celkový priemerný konečný polčas dasatinibu približne 5 – 6 hodín.

Údaje od zdravých jedincov, ktorým sa podala jednorazová 100 mg dávka dasatinibu po 30 minútach po jedle s vysokým obsahom tuku, poukázali na 14 % zvýšenie priemernej hodnoty AUC dasatinibu. Požitie jedla s nízkym obsahom tuku 30 minút pred užitím dasatinibu viedlo k 21 % zvýšeniu priemernej hodnoty AUC dasatinibu. Pozorované vplyvy jedla nepredstavujú klinicky významné zmeny v expozícii. Variabilita expozície dasatinibu je vyššia v stavoch nalačno (47 % CV) v porovnaní so stavmi s nízkotučným jedlom (39 % CV) a jedlom s vysokým obsahom tuku (32 % CV).

Na základe PK analýzy populácie pacientov, je za odhadovanú variabilitu expozície dasatinibu zodpovedná hlavne variabilita biologickej dostupnosti (44 % CV) medzi jednotlivými udalosťami a v menšej miere je zodpovedná variabilita biologickej dostupnosti medzi jednotlivcami a variabilita klírensu medzi jednotlivcami (30 % a 32 % CV, v uvedenom poradí). Neočakáva sa, že náhodná variabilita expozície medzi jednotlivými udalosťami ovplyvní kumulatívnu expozíciu a účinnosť alebo bezpečnosť.

### Distribúcia

U pacientov má dasatinib veľký zdanlivý distribučný objem (2 505 l), koeficient zmeny (CV% 93 %), čo svedčí o tom, že liek sa v rozsiahlej miere distribuuje v extravaskulárnom priestore. Pri klinicky významných koncentráciách dasatinibu bola väzba na plazmatické bielkoviny približne 96 % na základe *in vitro* experimentov.

### Biotransformácia

Dasatinib sa u ľudí v rozsiahlej miere metabolizuje, pričom do tvorby metabolitov sú zapojené viaceré enzýmy. U zdravých jedincov, ktorým bolo podaných 100 mg dasatinibu označeného [<sup>14</sup>C], predstavoval nezmenený dasatinib 29 % cirkulujúcej rádioaktivity v plazme. Plazmatická koncentrácia a *in vitro* meraná aktivita svedčia o tom, že nie je pravdepodobné, že metabolity dasatinibu majú významnú úlohu v pozorovanej farmakológii lieku. CYP3A4 je hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus dasatinibu.

### Eliminácia

Priemerný terminálny polčas dasatinibu je 3 hodiny až 5 hodín. Priemerný zdanlivý perorálny klírens je 363,8 l/hod. (CV% 81,3 %).

Prevláda vylučovanie stolicou, prevažne vo forme metabolitov. Po jednorazovej perorálnej dávke dasatinibu označeného [<sup>14</sup>C] sa približne 89 % dávky vylúčilo do 10 dní, pričom 4 % rádioaktivity sa zistilo v moči a 85 % rádioaktivity sa zistilo v stolici. Nezmenený dasatinib predstavoval 0,1 % dávky v moči a 19 % dávky v stolici, pričom zvyšok dávky bol vo forme metabolitov.

### Porucha funkcie pečene a obličiek

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku jednorazovej dávky dasatinibu bol hodnotený u 8 jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, ktorí užívali dávku 50 mg a u 5 jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene, ktorí užívali dávku 20 mg v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými jedincami, ktorí užívali dávku 70 mg dasatinibu. Priemerné  $C_{max}$  dasatinibu upravené na dávku 70 mg sa znížili o 47 % a AUC o 8 % u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. U jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa priemerné  $C_{max}$  upravené na dávku 70 mg znížili o 43 % a AUC o 28 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dasatinib a jeho metabolity sú v minimálnej miere vylučované obličkami.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetika dasatinibu sa hodnotila u 104 pediatrických pacientov s leukémiou alebo solídnymi nádormi (72 dostalo tabletovú formu a 32 dostalo prášok na perorálnu suspenziu).

V pediatrickej farmakokinetickej štúdii, sa u 21 pacientov s CP-CML a u 16 pacientov s ALL s Ph+ zdá podobná expozícia dasatinibu normalizovanej dávky ( $C_{avg}$ ,  $C_{min}$  a  $C_{max}$ ).

Farmakokinetika tabletovej formy dasatinibu sa hodnotila u 72 pediatrických pacientov s recidívou leukémie alebo s refraktérnou leukémiou alebo so solídnymi nádormi s perorálnou dávkou v rozsahu od 60 do 120 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne a 50 až 110 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne. Údaje dvoch štúdií boli spojené a potvrdili, že sa dasatinib rýchlo absorboval. Pri všetkých hladinách dávok a vekových skupinách sa pozoroval priemerný  $T_{max}$  medzi 0,5 a 6 hodinami a priemerný polčas v rozsahu od 2 do 5 hodín. PK dasatinibu potvrdila proporionalitu dávky so zvýšením expozície v súvislosti s dávkou, čo sa pozorovalo u pediatrických pacientov. Medzi deťmi a dospelými sa nepozorovali žiadne signifikantné rozdiely PK dasatinibu. Pri rôznych hladinách dávok sa geometrické priemery normalizovanej dávky dasatinibu  $C_{max}$ , AUC (0-T) a AUC (INF) ukázali medzi deťmi a dospelými podobné. PPK simulácia na základe modelu predpovedala, že telesná hmotnosť odstupňuje odporúčanie na dávkovanie opísané pre tablety v časti 4.2, očakáva sa, že poskytne podobnú expozíciu pre tabletu v dávke 60 mg/m<sup>2</sup>. Tieto údaje sa majú zohľadniť, ak sa pacienti prestavujú z tabliet na prášok na perorálnu suspenziu alebo naopak.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Profil predklinickej bezpečnosti dasatinibu sa hodnotil v sérii štúdií *in vitro* a *in vivo* na myšiach, potkanoch, opiciach a králikoch.

Primárna toxicita sa vyskytla v gastrointestinálnom, hematopoetickom a lymfoidnom systéme. Gastrointestinálna toxicita bola limitovaná dávkou u potkanov a opíc, keďže črevo bolo hlavným cieľovým orgánom. U potkanov boli minimálne až mierne poklesy v parametroch erytrocytov sprevádzané zmenami kostnej drene; u opíc sa podobné zmeny vyskytli s nižšou incidenciou. Lymfoidná toxicita u potkanov pozostávala z lymfoidnej deplécie lymfatických uzlín, sleziny a týmusu a zníženej hmotnosti lymfoidných orgánov. Zmeny v gastrointestinálnom, hematopoetickom a lymfoidnom systéme boli reverzibilné po ukončení liečby.

Obličkové zmeny u opíc liečených počas 9 mesiacov sa obmedzovali na zvýšenie prirodzenej mineralizácie v obličkách. Kožné krvácanie bolo pozorované v štúdiu akútnej jednorazovej perorálnej dávky u opíc, ale nebolo pozorované v štúdiách opakovanej dávky ani u opíc ani u potkanov. U potkanov dasatinib inhiboval agregáciu trombocytov *in vitro* a predĺžil čas krvácania z kutikuly *in vivo*, ale nevyvolal spontánne krvácanie.

Aktivita dasatinibu *in vitro* v teste hERG a teste na Purkyňových vláknach svedčí o možnom predĺžení repolarizácie srdcových komôr (QT interval). V štúdiu s jednorazovou dávkou *in vivo* na opiciach, ktoré boli pri vedomí a sledované telemetricky, však neboli žiadne zmeny v QT intervale, ani v tvare vlny na EKG.

Dasatinib nebol mutagénny v testoch *in vitro* na bakteriálnych bunkách (Amesov test) a nebol genotoxický v teste *in vivo* na potkaních mikronukleoch. Dasatinib mal klastogénny účinok *in vitro* na deliace sa ovariálne bunky škrečka (CHO).

Dasatinib neovplyvnil obvyklú samčiu alebo samičiu fertilitu potkanov a včasnú štúdiu embryofetálneho vývoja, ale indukoval embryoletalitu v dávkach zodpovedajúcich klinickej expozícii u ľudí. V štúdiách embryofetálneho vývoja podobne spôsobil dasatinib embryoletalitu, ktorá bola spojená so zníženou veľkosťou vrhu u potkanov ako aj zmeny skeletu plodu u potkanov aj králikov. Tieto účinky sa vyskytovali pri dávkach, ktoré nespôsobovali toxické prejavy u matky naznačujúc, že dasatinib je selektívna toxická látka na reprodukciu od implementácie až počas celej organogenézy.

U myší vyvolal dasatinib imunosupresiu, ktorá súvisela s dávkou a bola účinne zvládnutá znížením dávky a/alebo zmenami dávkovacej schémy. Dasatinib mal fototoxický potenciál v teste fototoxicity *in vitro* zameranom na prenikanie neutrálnej červene do myších fibroblastov. Dasatinib sa považoval za nefototoxický *in vivo* po jednorazovom perorálnom podaní samičej bezchlpej myši v expozíciách zodpovedajúcich nanajviš 3-násobnej expozícii u ľudí po podaní odporúčanej terapeutickojej dávky (vychádzajúcej z AUC).

V dvojročnej štúdiu karcinogenity sa potkanom podávali perorálne dávky dasatinibu 0,3; 1 a 3 mg/kg/deň. Najvyššia dávka viedla k plazmatickej hladine expozície (AUC) vo všeobecnosti ekvivalentnej expozícii u ľudí pri odporúčanom rozsahu úvodných dávok od 100 mg do 140 mg denne. Zistilo sa štatisticky významné zvýšenie celkovej incidencie karcinómov skvamóznych buniek a papilómov v maternici a krčku maternice u samičiek s vysokou dávkou a adenóm prostaty u samcov s nízkou dávkou. Významnosť nálezov zo štúdie karcinogenity na potkanoch pre ľudí nie je známa.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
hydroxypropylcelulóza  
magnéziumstearát

#### Filmový obal

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 400

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg a SPRYCEL 70 mg filmom obalené tablety

Alu/Alu blistre (kalendárne blistre alebo perforované blistre umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky).  
Fľaša HDPE s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom.

Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet v 4 kalendárnych blistroch obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet.

Škatuľa obsahujúca 60 x 1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Škatuľa obsahujúca jednu fľašu so 60 filmom obalenými tabletami.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 100 mg a SPRYCEL 140 mg filmom obalené tablety

Alu/Alu blistre (perforované blistre umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky).  
Fľaša HDPE s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom.

Škatuľa obsahujúca 30 x 1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Škatuľa obsahujúca jednu fľašu s 30 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Filmom obalené tablety pozostávajú z jadra tablety, ktoré je obklopené filmovým obalom, aby sa zabránilo vystaveniu zdravotníckych pracovníkov liečivu. Pri manipulácii s tabletami, ktoré sú neúmyselne rozdrvené alebo zlomené sa na náležitú likvidáciu odporúča použiť latexové alebo nitrilové rukavice, aby sa minimalizovalo riziko kožnej expozície.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

### SPRYCEL 20 mg filmom obalené tablety

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

### SPRYCEL 50 mg filmom obalené tablety

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

### SPRYCEL 70 mg filmom obalené tablety

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

### SPRYCEL 80 mg filmom obalené tablety

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

### SPRYCEL 100 mg filmom obalené tablety

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

### SPRYCEL 140 mg filmom obalené tablety

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. júla 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

SPRYCEL 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna fľaška prášku na perorálnu suspenziu obsahuje 990 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu). Po príprave obsahuje jedna fľaška 99 ml perorálnej suspenzie. Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 10 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje približne 291 mg sacharózy, 2.1 mg sodíka, 0,25 mg benzoanu sodného, 0,25 mg kyseliny benzoovej, 0,017 mg benzylalkoholu a < 10 ppm oxidu siričitého (E220).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.  
Biely až takmer biely prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

SPRYCEL je indikovaný na liečbu pediatrických pacientov s:

- novo diagnostikovaným pozitívnym chromozómom Philadelphia chronickej myeloidnej leukémie v chronickej fáze (Ph+ CML-CP) alebo Ph+ CML-CP s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu zahŕňajúcu imatinib.
- novo diagnostikovanou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) s Ph+ v kombinácii s chemoterapiou.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

Dávkovanie je na základe telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1). Dasatinib sa podáva perorálne jedenkrát denne buď vo forme SPRYCELU prášku na perorálnu suspenziu alebo ako filmom obalené tablety (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku SPRYCEL filmom obalené tablety). Dávka sa má na základe zmien v telesnej hmotnosti prepočítať každé 3 mesiace alebo, ak je to potrebné, častejšie. Tableta sa neodporúča pre pacientov vážiacich menej ako 10 kg; u týchto pacientov sa má použiť prášok na perorálnu suspenziu. Zvýšenie alebo zníženie dávky sa odporúča na základe individuálnej odpovede pacienta a znášanlivosti. U detí vo veku do 1 roka nie sú žiadne skúsenosti s liečbou SPRYCELOM.

SPRYCEL filmom obalené tablety a SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu nie sú bioekvivalentné. Pacienti, ktorí sú schopní tablety prehĺtať a želajú si prestavenie liečby zo SPRYCELU prášku na perorálnu suspenziu na SPRYCEL tablety alebo pacienti, ktorí nie sú schopní tablety prehĺtať a želajú si prestavenie liečby z tabliet na perorálnu suspenziu, tak môžu spraviť pod podmienkou, že sa dodržia odporúčania správneho dávkovania pre liekovú formu.

Odporúčané začiatkové denné dávkovanie SPRYCELU prášku na perorálnu suspenziu pre pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP alebo ALL s Ph+ a dospelých pacientov s Ph+ CML-CP, ktorí nemôžu prehĺtať tablety je uvedené v tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Dávkovanie SPRYCELU prášku na perorálnu suspenziu u pacientov s Ph+ CML CP a u pediatrických pacientov s ALL s Ph+ (10 mg/ml po príprave suspenzie)**

| Telesná hmotnosť (kg) | Denná dávka, ml (mg) |
|-----------------------|----------------------|
| 5 až menej ako 10 kg  | 4 ml (40 mg)         |
| 10 až menej ako 20 kg | 6 ml (60 mg)         |
| 20 až menej ako 30 kg | 9 ml (90 mg)         |
| 30 až menej ako 45 kg | 10,5 ml (105 mg)     |
| minimálne 45 kg       | 12 ml (120 mg)       |

Dávka na použitie prášku na perorálnu suspenziu u dospelých pacientov s akcelerovanou, myeloidnou alebo lymfoidnou blastovou fázou (pokročilá fáza) CML alebo Ph+ ALL nie je stanovená.

#### Trvanie liečby

V klinických štúdiách s dospelými s Ph+ CML-CP, akcelerovanou, myeloidnou alebo lymfoidnou blastovou fázou (pokročilou fázou) CML, alebo ALL s Ph+ a s pediatrickými pacientmi s Ph+ CML-CP sa v liečbe SPRYCELOM pokračovalo až do progresie ochorenia alebo až dovtedy, kým u pacienta nevznikla intolerancia. Účinok ukončenia liečby na dlhodobý výsledok ochorenia po dosiahnutí cytogenetickej alebo molekulárnej odpovede [vrátane úplnej cytogenetickej odpovede (complete cytogenetic response, CCyR), veľkej molekulárnej odpovede (major molecular response, MMR) a MR4.5] sa neskúmal.

V klinických štúdiách sa liečba SPRYCELOM u pediatrických pacientov s ALL s Ph+ podávala nepretržite, pridala sa k za sebou idúcim blokom základnej chemoterapie s maximálnym trvaním dvoch rokov. U pacientov, ktorí podstúpia následnú transplantáciu kmeňových buniek, sa SPRYCEL môže podávať počas ďalšieho roka po transplantácii.

Na dosiahnutie odporúčanej dávky je SPRYCEL dostupný ako 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg a 140 mg filmom obalené tablety a ako prášok na perorálnu suspenziu (10 mg/ml po príprave suspenzie). Zvýšenie alebo zníženie dávky sa odporúča na základe pacientovej odpovede a znášanlivosti.

#### Zvyšovanie dávky

U pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP, ktorí tolerovali liečbu a, ktorí nedosiahli hematologickú, cytogenetickú a molekulárnu odpoveď pri odporúčaných časových intervaloch sa podľa súčasných liečebných postupov odporúčajú nasledovné zvyšovania dávky uvedené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Zvyšovanie dávky u pacientov s Ph+ CML-CP**

|                                      | Dávka (maximálna dávka na deň) |                |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------|
|                                      | Začiatková dávka               | Zvýšenie       |
| <b>Prášok na perorálnu suspenziu</b> | 4 ml (40 mg)                   | 5 ml (50 mg)   |
|                                      | 6 ml (60 mg)                   | 8 ml (80 mg)   |
|                                      | 9 ml (90 mg)                   | 12 ml (120 mg) |
|                                      | 10,5 ml (105 mg)               | 14 ml (140 mg) |
|                                      | 12 ml (120 mg)                 | 16 ml (160 mg) |

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

### Úprava dávky kvôli nežiaducim reakciám

#### *Myelosupresia*

V klinických štúdiách sa myelosupresia liečila prerušením dávky, znížením dávky alebo ukončením skúšanej liečby. Transfúzia trombocytov a transfúzia erytrocytov sa použili v prípade potreby.

U pacientov s rezistentnou myelosupresiou sa použil hematopoetický rastový faktor.

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

**Tabuľka 3: Úprava dávkovania počas neutropénie a trombocytopénie u pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP**

| 1. Ak cytopénia pretrváva dlhšie ako 3 týždne, preverte, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene).                                                                                            | Dávka (maximálna dávka na deň) |                                  |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                            | Pôvodná<br>začiatočná dávka    | Zníženie dávky o<br>jednu úroveň | Zníženie dávky o<br>dve úrovne |
| <b>Prášok na<br/>perorálnu<br/>suspenziu</b>                                                                                                                                                                               | 4 ml (40 mg)                   | 3 ml (30 mg)                     | 2 ml (20 mg)                   |
|                                                                                                                                                                                                                            | 6 ml (60 mg)                   | 5 ml (50 mg)                     | 4 ml (40 mg)                   |
|                                                                                                                                                                                                                            | 9 ml (90 mg)                   | 7 ml (70 mg)                     | 6 ml (60 mg)                   |
|                                                                                                                                                                                                                            | 10,5 ml (105 mg)               | 9 ml (90 mg)                     | 7 ml (70 mg)                   |
| 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, prerušte liečbu až dovtedy, kým nebude ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75 \times 10^9/l$ a pokračujte s pôvodnou začiatočnou dávkou alebo so zníženou dávkou. | 12 ml (120 mg)                 | 10 ml (100 mg)                   | 8 ml (80 mg)                   |
|                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                  |                                |
| 3. Ak dôjde k opakovanej cytopénii, zopakujte punkciu/biopsiu kostnej drene a pokračujte v liečbe so zníženou dávkou.                                                                                                      |                                |                                  |                                |

ANC: absolútny počet neutrofilov

Ak sa u pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP opakovane vyskytne neutropénia alebo trombocytopénia  $\geq 3$ . stupňa počas kompletnej hematologickej odpovede (complete hematologic response, CHR), liečba SPRYCELOM sa má prerušiť a potom sa môže v liečbe pokračovať so zníženou dávkou. Dočasné zníženia dávok na stredne závažné stupne cytopénie a odpoveď ochorenia sa majú vykonať podľa potreby.

U pediatrických pacientov s ALL s Ph<sup>+</sup> sa neodporúča žiadna úprava dávky v prípadoch hematologických toxicít 1. až 4. stupňa. Ak neutropénia a/alebo trombocytopénia majú za následok oddialenie nasledujúceho bloku liečby o dlhšie ako 14 dní, liečba SPRYCELOM sa má prerušiť a má pokračovať s rovnakou hladinou dávky po začatí nasledujúceho bloku liečby. Ak neutropénia a/alebo trombocytopénia pretrvávajú a nasledujúci blok liečby sa oddiali o ďalších 7 dní, má sa vykonať vyhodnotenie kostnej drene na posúdenie celularity a percenta blastov. Ak je celularita kostnej drene < 10 %, liečba SPRYCELOM sa má prerušiť až do ANC > 500/μl ( $0,5 \times 10^9/l$ ), pri ktorom možno čas liečby obnoviť s úplnou dávkou. Ak je celularita kostnej drene > 10 %, možno zväziť obnovenie liečby SPRYCELOM.

#### *Nehematologické nežiaduce reakcie*

Ak počas liečby dasatinibom vznikne stredne závažná nehematologická nežiaduca reakcia 2. stupňa, liečba sa má prerušiť až do vymiznutia tejto nežiaducej reakcie alebo návratu k pôvodným hodnotám. Má sa pokračovať s rovnakou dávkou, ak ide o prvý výskyt a dávka sa má znížiť, ak ide o opakujúcu sa nežiaducu reakciu. Ak počas liečby dasatinibom vznikne závažná nehematologická nežiaduca reakcia 3. alebo 4. stupňa, liečba sa musí prerušiť až do vymiznutia tejto nežiaducej reakcie. Potom sa môže v liečbe pokračovať s použitím zníženej dávky v závislosti od začiatočnej závažnosti nežiaducej reakcie. U pediatrických pacientov s CML-CP s nehematologickými nežiaducimi reakciami sa má postupovať podľa odporúčaní na zníženie dávky pre hematologické nežiaduce reakcie, ktoré sú opísané vyššie. U pediatrických pacientov s ALL s Ph<sup>+</sup> s nehematologickými nežiaducimi reakciami, sa má v prípade potreby znížiť dávka o jednu úroveň podľa odporúčaní na zníženie dávky pre hematologické nežiaduce reakcie, ktoré sú opísané vyššie.

#### *Pleurálny výpotok*

Ak je diagnostikovaný pleurálny výpotok, liečba dasatinibom sa má prerušiť až kým bude pacient vyšetrený, asymptomatický alebo sa vráti k pôvodným hodnotám. Ak sa epizóda nezlepší približne počas jedného týždňa, má sa zväziť postup s použitím diuretík alebo kortikosteroidov alebo oboch súčasne (pozri časti 4.4 a 4.8). Po vyriešení prvej epizódy, sa má zväziť opätovná liečba dasatinibom v dávke na rovnakej úrovni. Po vyriešení nasledujúcich epizód, sa má opätovne začať liečba dasatinibom v zníženej dávke o jednu úroveň. Po vyriešení závažnej epizódy (3. alebo 4. stupeň) môže liečba, ak je to vhodné, pokračovať so zníženou dávkou v závislosti od začiatočnej závažnosti nežiaducej reakcie.

#### *Zníženie dávky pri súbežnom používaní silných inhibítorov CYP3A4*

Súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP3A4 a grapefruitového džúsu so SPRYCELOM sa má vyhnúť (pozri časť 4.5). Ak je to možné, má sa vybrať alternatívna súbežná liečba bez alebo s minimálnym potenciálom enzýmovej inhibície. Ak sa SPRYCEL musí podávať so silným inhibítorom CYP3A4, zväzte zníženie dávky na:

- 40 mg denne u pacientov užívajúcich SPRYCEL 140 mg tabletu denne.
- 20 mg denne u pacientov užívajúcich SPRYCEL 100 mg tabletu denne.
- 20 mg denne u pacientov užívajúcich SPRYCEL 70 mg tabletu denne.

U pacientov užívajúcich SPRYCEL 60 mg alebo 40 mg denne, zväzte prerušenie podávania SPRYCELU pokým sa neukončí liečba inhibítorom CYP3A4 alebo prestavenie na nižšiu dávku s liekovou formou prášok na perorálnu suspenziu. Pred opätovným začatím podávania SPRYCELU ponechajte po ukončení podávania inhibítora obdobie vyplavenia liečiva („washout“) približne 1 týždeň.

Predpokladá sa, že tieto znížené dávky SPRYCELU upravujú plochu pod krivkou (AUC, area under the curve) na rozsah pozorovaný bez inhibítorov CYP3A4; klinické údaje s týmito úpravami dávok u pacientov, ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4 však nie sú dostupné. Ak po znížení dávky SPRYCEL nie je tolerovaný, buď ukončíte liečbu silným inhibítorom CYP3A4 alebo prerušte liečbu SPRYCELOM pokým sa neukončí liečba inhibítorom. Pred zvýšením dávky SPRYCELU ponechajte po ukončení podávania inhibítora obdobie vyplavenia liečiva („washout“) približne 1 týždeň.

Pokyny zníženia dávky u pediatrických pacientov, ktorým sa musí podávať SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu so silnými inhibítormi CYP3A4 sú uvedené v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Zníženie dávky pri súbežnom používaní silných inhibítorov CYP3A4 u pediatrických pacientov**

| Telesná hmotnosť (kg)                | Dávka            |                |
|--------------------------------------|------------------|----------------|
|                                      | Pôvodná dávka    | Zníženie dávky |
| <b>Prášok na perorálnu suspenziu</b> |                  |                |
| 5 až menej ako 10                    | 4 ml (40 mg)     | 1 ml (10 mg)   |
| 10 až menej ako 20                   | 6 ml (60 mg)     | 1 ml (10 mg)   |
| 20 až menej ako 30                   | 9 ml (90 mg)     | 2 ml (20 mg)   |
| 30 až menej ako 45                   | 10,5 ml (105 mg) | 2 ml (20 mg)   |
| minimálne 45                         | 12 ml (120 mg)   | 2,5 ml (25 mg) |

#### Špeciálne populácie

##### Starší ľudia

U týchto pacientov sa nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely súvisiace s vekom. U starších ľudí nie je potrebné osobitné odporúčanie dávkovania.

##### Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene môžu dostávať odporúčanú začiatočnú dávku. SPRYCEL sa však musí používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

##### Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie so SPRYCELOM s pacientmi so zníženou funkciou obličiek (zo štúdie pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML boli vylúčení pacienti s koncentráciou kreatinínu v sére > 3-násobok hornej hranice normálneho rozpätia a zo štúdií pacientov s chronickou fázou CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom boli vylúčení pacienti s koncentráciou kreatinínu v sére > 1,5-násobok hornej hranice normálneho rozpätia). Vzhľadom na to, že renálny klírens dasatinibu a jeho metabolitov je < 4 %, u pacientov s renálnou insuficienciou sa neočakáva pokles celkového telesného klírensu.

##### Spôsob podávania

SPRYCEL sa musí podávať perorálne. Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla a má sa užívať dôsledne buď ráno alebo večer (pozri časť 5.2). Perorálne suspenzia sa nesmie užívať s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom (pozri časť 4.5). Pripravená perorálna suspenzia sa môže ďalej miešať s mliekom, jogurtom, jablkových džúsom alebo jablkovým kompótom.

Detaily o príprave a podávaní tohto lieku a pokyny na používanie, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Klinicky významné interakcie

Dasatinib je substrátom a inhibítorom cytochrómu P450 (CYP) 3A4. Z tohto dôvodu existuje možnosť interakcie s inými súbežne podávanými liekmi, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP3A4 alebo ktoré modulujú aktivitu CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dasatinibu a liekov alebo látok, ktoré silne inhibujú CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, erytromycín, klaritromycín, ritonavir, telitromycín, grapefruitový džús) môže zvýšiť expozíciu dasatinibu. Z tohto dôvodu sa u pacientov liečených dasatinibom neodporúča súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dasatinibu a liekov, ktoré indukujú CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital alebo rastlinné lieky obsahujúce *Hypericum perforatum*,

známy aj ako Lubovník bodkovaný), môže značne znížiť expozíciu dasatinibu, a tým prípadne zvýšiť riziko zlyhania liečby. Preto sa u pacientov liečených dasatinibom má zvoliť súbežné podávanie alternatívnych liekov s menším potenciálom pre indukciu CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dasatinibu a substrátu CYP3A4 môže zvýšiť expozíciu substrátu CYP3A4. Z tohto dôvodu je potrebná opatrnosť, ak sa dasatinib podáva súbežne so substrátmi CYP3A4 s úzkou terapeutickou šírkou, ako sú astemizol, terfenadín, cisaprid, pimoqid, chinidín, bepridil alebo námeľové alkaloidy (ergotamín, dihydroergotamín) (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie dasatinibu a histamínového-2 (H<sub>2</sub>) antagonistu (napr. famotidínu), inhibítora protónovej pumpy (napr. omeprazolu) alebo hydroxidu hlinitého/hydroxidu horečnatého môže znížiť expozíciu dasatinibu. Preto sa H<sub>2</sub>-antagonisty a inhibítory protónovej pumpy neodporúčajú a prípravky s obsahom hydroxidu hlinitého/hydroxidu horečnatého sa majú podať 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po podaní dasatinibu (pozri časť 4.5).

#### Osobitné populácie

Na základe záverov farmakokinetickej štúdie s jednorazovou dávkou, pacienti s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene môžu dostávať odporúčanú začiatočnú dávku (pozri časť 5.2). Z dôvodu obmedzení klinickej štúdie sa odporúča opatrnosť pri podávaní dasatinibu pacientom s poruchou funkcie pečene.

#### Významné nežiaduce reakcie

##### Myelosupresia

Liečba dasatinibom sa spája s anémiou, neutropéniou a trombocytopéniou. Ich výskyt je skorší a častejší u pacientov v pokročilej fáze CML alebo s Ph<sup>+</sup> ako u pacientov v chronickej fáze CML. U dospelých pacientov s pokročilou fázou CML alebo s ALL s Ph<sup>+</sup> liečených dasatinibom ako monoterapiou sa kontrola kompletného krvného obrazu (CBCs, complete blood counts) musí vykonávať raz za týždeň počas prvých 2 mesiacov a potom raz za mesiac alebo ak je to klinicky indikované. U dospelých a pediatrických pacientov s chronickou fázou CML sa kontrola kompletného krvného obrazu musí vykonávať raz za 2 týždne počas 12 týždňov, potom raz za 3 mesiace alebo ak je to klinicky indikované. U pediatrických pacientov s ALL s Ph<sup>+</sup> liečených dasatinibom v kombinácii s chemoterapiou sa má kontrola CBCs vykonať pred začatím každého bloku chemoterapie a ak je to klinicky indikované. Počas konsolidačných blokov chemoterapie, sa má kontrola CBCs vykonať každé 2 dni až do zotavenia (pozri časti 4.2 a 4.8). Myelosupresia je spravidla reverzibilná a zvyčajne je zvládnuteľná dočasným prerušením liečby dasatinibom alebo znížením dávky.

##### Krvácanie

U pacientov s chronickou fázou CML (n=548) malo 5 pacientov (1 %) užívajúcich dasatinib krvácanie 3. alebo 4. stupňa. V klinických štúdiách s pacientmi s pokročilou fázou CML, ktorí užívali odporúčanú dávku SPRYCELU (n=304) sa u 1 % pacientov vyskytlo ťažké krvácanie do centrálného nervového systému (CNS). Jeden prípad bol smrteľný a spájal sa s trombocytopéniou 4. stupňa podľa Všeobecných kritérií toxicity (Common Toxicity Criteria, CTC). Gastrointestinálne krvácanie 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u 6 % pacientov s pokročilou fázou CML a obvykle si vyžadovalo prerušenie liečby a podanie transfúzií. Krvácanie iného druhu 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u 2 % pacientov s pokročilou fázou CML. Väčšina nežiaducich reakcií spojených s krvácaním u týchto pacientov zvyčajne súvisela s trombocytopéniou 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.8). Okrem toho hodnotenia krvných doštičiek *in vitro* a *in vivo* poukázali na to, že liečba SPRYCELOM reverzibilne ovplyvňuje aktiváciu krvných doštičiek.

Opatrnosť je potrebná, ak sa u pacientov vyžaduje užívanie liekov, ktoré potláčajú funkciu krvných doštičiek alebo antikoagulancií.

##### Retencia tekutín

Používanie dasatinibu sa spája s retenciou tekutín. V klinickej štúdii fázy III u pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, sa hlásila retencia tekutín 3. alebo 4. stupňa u 13 pacientov (5 %) v skupine liečenej dasatinibom a u 2 pacientov (1 %) v skupine liečenej imatinibom po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania (pozri časť 4.8). Zo všetkých pacientov s chronickou

fázou CML liečených SPRYCELOM sa u 32 pacientov (6 %), ktorí dostávali SPRYCEL v odporúčanej dávke (n=548) vyskytla závažná retencia tekutín. V klinických štúdiách s pacientmi s pokročilou fázou CML alebo ALL s Ph+, ktorí dostávali SPRYCEL v odporúčanej dávke (n=304) sa hlásila retencia tekutín 3. alebo 4. stupňa u 8 % pacientov, zahŕňajúca pleurálny výpotok 3. alebo 4. stupňa hlásený u 7 % pacientov a perikardiálny výpotok 3. alebo 4. stupňa hlásený u 1 % pacientov. U týchto pacientov sa hlásil pľúcny edém 3. alebo 4. stupňa a pľúcna hypertenzia 3. alebo 4. stupňa u 1 % pacientov.

Pacienti, u ktorých vzniknú príznaky svedčiace o pleurálnom výpotku, ako je dyspnoe alebo suchý kašeľ, musia byť vyšetrení pomocou röntgenu hrudníka. Pleurálny výpotok 3. alebo 4. stupňa si môže vyžadovať torakocentézu a oxygenoterapiu. Nežiaduce reakcie retencie tekutín boli zvyčajne zvládnuté pomocou podporných opatrení zahŕňajúcich podávanie diuretík a krátkodobé podávanie steroidov (pozri časti 4.2 a 4.8). U pacientov vo veku 65 rokov a starších je viac pravdepodobný výskyt pleurálneho výpotku, dyspnoe, kašľa, perikardiálneho výpotku a kongestívneho zlyhania srdca než u mladších pacientov, a preto majú byť starostlivo sledovaní.

U pacientov s prítomnosťou pleurálneho výpotku sa hlásili aj prípady chylotoraxu (pozri časť 4.8)

#### Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)

PAH (prekapilárna pľúcna hypertenzia potvrdená pravostrannou katetrizáciou srdca) sa hlásila v súvislosti s liečbou dasatinibom (pozri časť 4.8). V týchto prípadoch sa hlásila PAH po začatí liečby dasatinibom, a to po viac ako jednom roku liečby.

Pacienti majú byť vyšetrení na prejavy a príznaky základného kardiopulmonálneho ochorenia pred začatím liečby dasatinibom. Na začiatku liečby sa má vykonať echokardiografia u každého pacienta s prítomnými príznakmi srdcového ochorenia a má sa zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi srdcového alebo pľúcneho ochorenia. Pacienti u ktorých sa po začatí liečby vyvinie dyspnoe a únava, majú byť vyšetrení na vylúčenie bežných etiológií zahŕňajúce pleurálny výpotok, pľúcny edém, anémiu alebo pľúcnu infiltráciu. V súlade s odporúčaniami manažmentu nehematologických nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2) sa má dávka dasatinibu znížiť alebo sa má liečba prerušiť počas tohto vyšetrenia. Ak sa nenájde vysvetlenie alebo ak po znížení dávky alebo prerušení liečby nedôjde k žiadnemu zlepšeniu, má sa uvažovať o diagnóze PAH. Diagnostický prístup sa má riadiť štandardnými postupmi. Ak sa potvrdí PAH, liečba dasatinibom sa má trvale ukončiť. Monitorovanie sa má vykonávať podľa štandardných postupov. Zlepšenie hemodynamických a klinických parametrov sa pozorovalo u pacientov liečených dasatinibom s PAH po ukončení liečby dasatinibom.

#### Predĺženie QT intervalu

Údaje *in vitro* svedčia o tom, že dasatinib môže predĺžiť repolarizáciu srdcových komôr (QT interval) (pozri časť 5.3). Z 258 pacientov liečených dasatinibom a z 258 pacientov liečených imatinibom s minimálne 60 mesačným následným sledovaním v štúdiu fázy III s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, 1 pacient (<1 %) v každej skupine mal predĺžený QTc ako nežiaducu reakciu. Medián zmien vo QTcF podľa východiskových hodnôt bol 3,0 ms u pacientov liečených dasatinibom v porovnaní s 8,2 ms u pacientov liečených imatinibom. Jeden pacient (< 1 %), v každej skupine mal QTcF > 500 ms. U 865 pacientov s leukémiou liečených dasatinibom v klinických štúdiách fázy II boli priemerné zmeny od východiskových hodnôt QTc intervalu s korekciou podľa metódy Fridericia (QTcF) 4 - 6 ms; horné 95 % intervaly spoľahlivosti pre všetky priemerné zmeny od východiskových hodnôt boli < 7 ms (pozri časť 4.8).

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

Dasatinib sa musí podávať opatrne pacientom, u ktorých došlo alebo u ktorých môže dôjsť k predĺženiu QTc. Toto zahŕňa pacientov s hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou, pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT, pacientov užívajúcich antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT a pacientov liečených vysokými kumulatívnymi dávkami antracyklínu. Hypokaliémia alebo hypomagneziémia sa majú pred podaním dasatinibu upraviť.

### Nežiaduce reakcie na srdce

Dasatinib sa skúmal v randomizovanej klinickej štúdií s 519 pacientmi s novo diagnostikovanou CML v chronickej fáze, ktorá zahŕňala pacientov s predošlými srdcovým ochoreniami. Nežiaduce reakcie na srdce z kongestívneho srdcového zlyhania/srdcovej dysfunkcie, perikardiálneho výpotku, arytmií, palpitácií, predĺženie QT intervalu a infarkt myokardu (vrátane úmrtia) sa hlásili u pacientov užívajúcich dasatinib. Nežiaduce srdcové udalosti boli častejšie u pacientov s rizikovými faktormi alebo so srdcovým ochorením v anamnéze. Pacienti s rizikovými faktormi (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes) alebo srdcovým ochorením v anamnéze (napr. predošlá perkutánná koronárna intervencia, dokázané ochorenie koronárnych artérií) majú byť starostlivo sledovaní pre klinické prejavy alebo príznaky zhodné so srdcovou dysfunkciou, ako je bolesť na hrudníku, skrátené dýchanie a potenie.

Ak sa tieto klinické prejavy alebo príznaky vyvinú, lekárom sa odporúča prerušiť podávanie dasatinibu a zvážiť potrebu alternatívnej liečby špecifickej pre CML. Po vyriešení sa má pred obnovením liečby dasatinibom vykonať funkčné posúdenie. Dasatinib sa môže znovu nasadiť v pôvodnej dávke pri miernych/stredne závažných nežiaducich reakciách ( $\leq 2$ . stupeň) a môže pokračovať na úrovni zníženej dávky pri závažných nežiaducich reakciách ( $\geq 3$ . stupeň) (pozri časť 4.2). Pacienti pokračujúci v liečbe, majú byť pravidelne monitorovaní.

Pacienti s nekontrolovaným alebo závažným kardiovaskulárnym ochorením neboli zaradení do klinických štúdií.

### Trombotická mikroangiopatia (TMA)

Inhibitory BCR-ABL-tyrozínkinázy sa spájali so vznikom trombotickej mikroangiopatie (TMA), čo zahŕňa hlásenia jednotlivých prípadov hlásených pre liek SPRYCEL (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta, ktorý užíva SPRYCEL, spájajú laboratórne alebo klinické nálezy s výskytom TMA, liečba SPRYCELOM sa má prerušiť a má sa vykonať dôkladné vyhodnotenie TMA vrátane aktivity ADAMTS13 a stanovenia protilátok proti ADAMTS13. Ak sú zvýšené protilátky proti ADAMTS13 v kombinácii s nízkou aktivitou ADAMTS13, v liečbe SPRYCELOM sa nesmie pokračovať.

### Reaktivácia hepatitídy B

Reaktivácia hepatitídy B u pacientov, ktorí sú chronickými prenášačmi tohto vírusu, sa vyskytla v prípade, že títo pacienti užívali inhibitory BCR-ABL-tyrozínkinázy. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie.

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby liekom SPRYCEL. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby je potrebné konzultovať s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu liekom SPRYCEL, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

### Účinky na rast a vývoj u pediatrických pacientov

V pediatrických klinických skúšaniach so SPRYCELOM s pediatrickými pacientmi s Ph+ CML-CP rezistentnými/intolerantnými na imatinib a s predtým neliečenými pediatrickými pacientmi s Ph+ CML-CP po minimálne 2 rokoch liečby sa hlásili nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou spojené s rastom kostí a vývojom u 6 (4,6 %) pacientov, jedna z nich bola závažnej intenzity (spomalenie rastu 3. stupňa). Týchto 6 hlásení zahŕňalo hlásenia oneskorenej fúzie epifýz, osteopéniu, spomalenie rastu a gynekomastiu (pozri časť 5.1). Tieto výsledky je ťažké interpretovať v kontexte chronických ochorení, ako je CML a je potrebné dlhodobé následné sledovanie.

V pediatrických skúšaniach so SPRYCELOM v kombinácii s chemoterapiou u novo diagnostikovaných pediatrických pacientov s Ph+ ALL po maximálne 2 rokoch liečby sa nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou spájajúce sa s rastom kostí a vývojom hlásili u 1 (0,6 %) pacienta. Tento prípad bola osteopéniia 1. stupňa.

V klinických skúšaníach sa u pediatrických pacientov liečených SPRYCELOM pozorovalo spomalenie rastu (pozri časť 4.8). Po maximálne 2 rokoch liečby sa pozoroval klesajúci trend v očakávanej výške v rovnakej miere ako pri použití samotnej chemoterapie, bez ovplyvnenia očakávanej telesnej hmotnosti a BMI a bez spojitosti s hormonálnymi abnormalitami alebo inými laboratórnymi parametrami. U pediatrických pacientov sa odporúča sledovanie rastu a vývoja kostí.

#### Pomocné látky

##### Sodík

Tento liek obsahuje 2,1 mg sodíka v ml SPRYCELU perorálnej suspenzie. Pri maximálnej dennej dávke 16 ml perorálnej suspenzie, to zodpovedá 1,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

##### Sacharóza

Po príprave s vodou obsahuje SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu približne 0,29 g/ml sacharózy. Pri odporúčanom pediatrickom dávkovaní obsahuje SPRYCEL perorálna suspenzia 1,17 gramov sacharózy v 40 mg dasatinibu a 4,37 gramov sacharózy v 150 mg dasatinibu. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózogalaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Môže škodiť zubom.

##### Kyselina benzoová a benzoany

SPRYCEL obsahuje 0,25 mg kyseliny benzoovej v každom ml perorálnej suspenzie a 0,25 mg benzoanu sodného v každom ml perorálnej suspenzie.

Kyselina benzoová/sol' benzoanu môže zhoršiť novorodeneckú žltáčku (žltnutie kože a očí) (až do veku 4 týždňov).

##### Benzylalkohol

SPRYCEL obsahuje 0,017 mg benzylalkoholu v každom ml perorálnej suspenzie.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Z dôvodu respiračných príznakov monitorujte pacientov mladších ako 3 roky.

SPRYCEL sa nemá používať počas gravidity, ak si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu dasatinibom (pozri časť 4.6). Upozornite pacientky, ktoré sú tehotné alebo ktoré môžu otehotnieť, o možnom riziku pre plod, pretože dasatinib a pomocná látka benzylalkohol sa môžu v priebehu času kumulovať a spôsobiť metabolickú acidózu.

Používajte s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s poruchou funkcie obličiek, pretože benzylalkohol sa môže v priebehu času kumulovať a spôsobiť metabolickú acidózu.

##### Oxid siričitý (E220)

Zriedkavo môže vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie dasatinibu

Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že dasatinib je substrátom CYP3A4. Súbežné užívanie dasatinibu a liekov alebo látok, ktoré silne inhibujú CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, erytromycín, klaritromycín, ritonavir, telitromycín, grapefruitový džús) môže zvýšiť expozíciu dasatinibu. Preto sa u pacientov liečených dasatinibom neodporúča systémové podávanie silného inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.2).

V klinicky relevantných koncentráciách sa v priemere 96 % dasatinibu viaže na plazmatické proteíny na základe *in vitro* experimentov. Neboli vykonané štúdie hodnotiace interakcie dasatinibu s inými liekmi viažucimi sa na proteíny. Potenciál pre zámenu a jej klinická dôležitosť nie je známa.

#### Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie dasatinibu

Keď sa dasatinib podával počas 8 dní večer so 600 mg rifampicínu, silným induktorom CYP3A4, hodnota AUC dasatinibu sa znížila o 82 %. Iné lieky, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo rastlinné lieky obsahujúce *Hypericum perforatum*, známy aj ako Ľubovník bodkovaný), môžu tiež zvýšiť metabolizmus a znížiť plazmatické koncentrácie dasatinibu. Z tohto dôvodu sa neodporúča súbežné užívanie silných induktorov CYP3A4 s dasatinibom. U pacientov, u ktorých je indikovaný rifampicín alebo iné induktory CYP3A4, sa majú použiť alternatívne lieky s menším potenciálom pre enzýmovú indukciu. Súbežné používanie dexametazónu, slabého induktora CYP3A4, s dasatinibom je dovolené; predpokladá sa, že AUC dasatinibu sa zníži približne o 25 % pri súbežnom používaní s dexametazónom, čo pravdepodobne nebude klinicky významné.

#### Antagonisty H<sub>2</sub>-histamínového receptora a inhibítory protónovej pumpy

Dlhodobá supresia sekrécie žalúdočnej kyseliny spôsobená H<sub>2</sub>-antagonistami alebo inhibítormi protónovej pumpy (napr. famotidínom a omeprazolom) pravdepodobne zníži expozíciu dasatinibu. V štúdiu jednorazovej dávky u zdravých jedincov podanie famotidínu 10 hodín pred jednorazovou dávkou SPRYCELU znížilo expozíciu dasatinibu o 61 %. V štúdiu so 14 zdravými dobrovoľníkmi pri podaní jednorazovej 100 mg dávky SPRYCELU 22 hodín počas štvrtého dňa, 40 mg dávka omeprazolu znížila v rovnovážnom stave hodnotu AUC dasatinibu o 43 % a hodnotu C<sub>max</sub> dasatinibu o 42 %. U pacientov liečených SPRYCELOM sa má namiesto H<sub>2</sub>-antagonistov alebo inhibítorov protónovej pumpy zvážiť použitie antacid (pozri časť 4.4).

#### Antacidá

Predklinické údaje potvrdzujú, že rozpustnosť dasatinibu závisí od pH. U zdravých jedincov súbežné užívanie antacid obsahujúcich hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý so SPRYCELOM znížilo hodnotu AUC jednorazovej dávky SPRYCELU o 55 % a C<sub>max</sub> o 58 %. Keď však boli antacidá podané 2 hodiny pred jednorazovou dávkou SPRYCELU, nepozorovali sa žiadne významné zmeny v koncentrácii ani expozícii dasatinibu. Z tohto dôvodu sa antacidá môžu podať 2 hodín pred alebo 2 hodiny po podaní SPRYCELU (pozri časť 4.4).

#### Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže dasatinib ovplyvniť

Súbežné užívanie dasatinibu a substrátu CYP3A4 môže zvýšiť expozíciu substrátu CYP3A4. V štúdiu so zdravými jedincami jednorazová 100 mg dávka dasatinibu zvýšila hodnotu AUC simvastatínu, známeho substrátu CYP3A4, o 20 % a hodnotu C<sub>max</sub> simvastatínu o 37 %. Nie je možné vylúčiť, že účinok je väčší po viacnásobných dávkach dasatinibu. Z tohto dôvodu sa substráty CYP3A4, o ktorých je známe, že majú úzku terapeutickú šírku (napr. astemizol, terfenadín, cisaprid, pimozid, chinidín, bepridil alebo námel'ové alkaloidy [ergotamín, dihydroergotamín]), majú podávať opatrne u pacientov liečených dasatinibom (pozri časť 4.4).

*In vitro* údaje indikujú potenciálne riziko interakcie s CYP2C8 substrátmi ako sú glitazóny.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Sexuálne aktívni muži aj ženy majú počas liečby používať účinnú metódu antikoncepcie.

#### Gravidita

Na základe skúseností u ľudí sa predpokladá, že dasatinib spôsobuje vrodené malformácie vrátane defektov neurálnej trubice a má škodlivé farmakologické účinky na plod, ak sa podáva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). SPRYCEL sa nemá používať počas gravidity, ak si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu dasatinibom. Ak sa SPRYCEL použije počas gravidity, pacientka musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

### Dojčenie

Existujú nedostatočné/obmedzené informácie o vylučovaní dasatinibu do materského mlieka u ľudí alebo zvierat. Fyzikálno-chemické a dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje o dasatinibe poukazujú na vylučovanie do materského mlieka a nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Počas liečby SPRYCELOM sa musí dojčenie prerušiť.

Tehotné alebo dojčiace ženy sa majú vyhýbať expozícii SPRYCELU prášku na perorálnu suspenziu.

### Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebola fertilita samcov a samíc potkanov ovplyvnená liečbou dasatinibom (pozri časť 5.3). Lekári a iní zdravotnícki pracovníci majú prekonzultovať s mužmi primeraného veku možné účinky SPRYCELU na fertilitu a táto konzultácia môže zahŕňať zváženie konzervácie spermií.

## **4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

SPRYCEL má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti musia byť informovaní, že počas liečby dasatinibom môžu mať nežiaduce reakcie, ako je závrat alebo rozmazané videnie. Z tohto dôvodu sa im pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov má odporučiť opatrnosť.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Prehľad bezpečnostného profilu

Údaje opísané nižšie vyjadrujú expozíciu SPRYCELU, ako liečby s jedným liečivom, pri všetkých dávkach testovaných v klinických štúdiách (N=2 900) zahŕňajúcich 324 dospelých pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, 2 388 dospelých pacientov rezistentných alebo intolerantných na imatinib s chronickou alebo s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL a 188 pediatrických pacientov.

U 2 712 dospelých pacientov buď s chronickou fázou CML, pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL bol medián trvania liečby 19,2 mesiaca (rozsah 0 až 93,2 mesiaca). V randomizovanom klinickom skúšaní s pacientmi s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML bol medián trvania liečby približne 60 mesiacov. Medián trvania liečby u 1 618 dospelých pacientov s chronickou fázou CML bol 29 mesiacov (rozsah 0 až 92,9 mesiaca). Medián trvania liečby u 1 094 dospelých pacientov s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL bol 6,2 mesiaca (rozsah 0 až 93,2 mesiaca). U 188 pacientov v pediatrických štúdiách bol medián trvania liečby 26,3 mesiaca (rozsah 0 až 99,6 mesiaca). V podskupine 130 pediatrických pacientov s chronickou fázou CML liečených SPRYCELOM bol medián trvania liečby 42,3 mesiaca (rozsah 0,1 až 99,6 mesiaca).

Väčšina pacientov liečených SPRYCELOM mala v určitom čase nežiaduce reakcie. V celkovej populácii 2 712 dospelých jedincov liečených SPRYCELOM malo 520 (19 %) nežiaduce reakcie, ktoré mali za následok prerušenie liečby.

Celkový bezpečnostný profil SPRYCELU v pediatrickej populácii s Ph+ CML-CP bol podobný tomu, ktorý je v dospeljej populácii bez ohľadu na liekovú formu s výnimkou toho, že v pediatrickej populácii sa nehlásil perikardiálny výpotok, pleurálny výpotok, pľúcny edém alebo pľúcna hypertenzia. Zo 130 pediatrických jedincov s CML-CP liečených SPRYCELOM sa u 2 (1,5 %) vyskytli nežiaduce reakcie, ktoré mali za následok ukončenie liečby.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Následovné nežiaduce reakcie, s výnimkou laboratórnych anomálií, sa hlásili u pacientov liečených SPRYCELOM používanom ako liečba s jedným liečivom v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh (Tabuľka 5). Tieto reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); neznáme (nie je možné stanoviť z dostupných údajov po uvedení lieku na trh).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 5: Súhrn nežiaducich reakcií zostavených do tabuľky**

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcie a nákazy</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Veľmi časté</i>                         | infekcia (vrátane bakteriálnej, vírusovej, plesňovej, nešpecifickej)                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Časté</i>                               | pneumónia (vrátane bakteriálnej, vírusovej a plesňovej), infekcia/zápal horných dýchacích ciest, herpetická vírusová infekcia (vrátane cytomegalovírusu - CMV), enterokolitída, sepsa (vrátane menej častých prípadov s fatálnymi následkami)                                        |
| <i>Neznáme</i>                             | reaktivácia hepatitídy B                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Veľmi časté</i>                         | myelosupresia (vrátane anémie, neutropénie, trombocytopenie)                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Časté</i>                               | febrilná neutropénia                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Menej časté</i>                         | lymfadenopatia, lymfopénia                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Zriedkavé</i>                           | aplázia červených krviniek                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Menej časté</i>                         | hypersenzitivita (vrátane erythema nodosum)                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Zriedkavé</i>                           | anafylaktický šok                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Menej časté</i>                         | hypotyroidizmus                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Zriedkavé</i>                           | hypertyroidizmus, tyreoiditída                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Časté</i>                               | poruchy chuti do jedla <sup>a</sup> , hyperurikémia                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Menej časté</i>                         | syndróm z rozpadu nádoru, dehydratácia, hypoalbuminémia, hypercholesterolémia                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Zriedkavé</i>                           | diabetes mellitus                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Psychické poruchy</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Časté</i>                               | depresia, insomnia                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Menej časté</i>                         | úzkosť, stav zmätenosti, ovplyvnenie lability, zníženie libida                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Poruchy nervového systému</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Veľmi časté</i>                         | bolesť hlavy                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Časté</i>                               | neuropatia (vrátane periférnej neuropatie), závrat, porucha chuti, spavosť                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Menej časté</i>                         | krvácanie do CNS <sup>*b</sup> , synkopa, tremor, amnézia, porucha rovnováhy                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Zriedkavé</i>                           | cerebrovaskulárna príhoda, prechodný ischemický záchvat, kŕč, očná neuritída, paralýza VII. nervu, demencia, ataxia                                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy oka</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Časté</i>                               | poruchy videnia (vrátane zrakovej poruchy, rozmazaného videnia a zníženej zrakovej ostrosti), suchosť očí                                                                                                                                                                            |
| <i>Menej časté</i>                         | porucha zraku, konjunktivitída, fotofóbia, zvýšené slzenie                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Časté</i>                               | tinnitus                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Menej časté</i>                         | strata sluchu, vertigo                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Časté</i>                               | kongestívne srdcové zlyhanie/srdcová dysfunkcia <sup>*c</sup> , perikardiálny výpotok <sup>*</sup> , arytmia (vrátane tachykardie), palpitácie                                                                                                                                       |
| <i>Menej časté</i>                         | infarkt myokardu (vrátane fatálneho následku) <sup>*</sup> , QT predĺženie na elektrokardiograme <sup>*</sup> , perikarditída, ventrikulárna arytmia (vrátane ventrikulárnej tachykardie), angina pectoris, kardiomegália, nezvyčajná T vlna na elektrokardiograme, zvýšený troponín |
| <i>Zriedkavé</i>                           | cor pulmonale, myokarditída, akútny koronárny syndróm, zastavenie srdca, predĺženie PR na elektrokardiograme, koronárne arteriálne ochorenie, pleuroperikarditída                                                                                                                    |
| <i>Neznáme</i>                             | fibrilácia predsiení/ flutter predsiení                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy ciev</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Veľmi časté</i>                         | hemorágia <sup>*d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Časté</i>                               | hypertenzia, sčervenenie                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Menej časté</i>                         | hypotenzia, tromboflebitída, trombóza                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | hlboká žilová trombóza, embólia, livedo reticularis                                                                                                                                                                |
| <i>Neznáme</i>                                                    | trombotická mikroangiopatia                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>            |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Veľmi časté</i>                                                | pleurálny výpotok*, dyspnoe                                                                                                                                                                                        |
| <i>Časté</i>                                                      | pľúcny edém*, pľúcna hypertenzia*, pľúcna infiltrácia, pneumonitída, kašeľ                                                                                                                                         |
| <i>Menej časté</i>                                                | pľúcna arteriálna hypertenzia, bronchospazmus, astma, chylotorax*                                                                                                                                                  |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | pľúcna embólia, syndróm akútnej respiračnej tiesne                                                                                                                                                                 |
| <i>Neznáme</i>                                                    | intersticiálne ochorenie pľúc                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                        |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Veľmi časté</i>                                                | hnačka, vracanie, nauzea, abdominálna bolesť                                                                                                                                                                       |
| <i>Časté</i>                                                      | gastrointestinálne krvácanie*, kolitída (vrátane neutropenickej kolitídy), gastritída, zápal sliznice (vrátane mukozitídy/stomatitídy), dyspepsia, abdominálna distenzia, zápcha, porucha mäkkého tkaniva v ústach |
| <i>Menej časté</i>                                                | pankreatitída (vrátane akútnej pankreatitídy), horný gastrointestinálny vred, ezofagitída, ascites*, análna fisúra, dysfágia, gastroezofageálne refluxné ochorenie                                                 |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | gastroenteropatia zo straty proteínov, ileus, análna fistula                                                                                                                                                       |
| <i>Neznáme</i>                                                    | fatálna gastrointestinálna hemorágia*                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>                             |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Menej časté</i>                                                | hepatitída, cholecystitída, cholestáza                                                                                                                                                                             |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Veľmi časté</i>                                                | kožná vyrážka <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                         |
| <i>Časté</i>                                                      | alopécia, dermatitída (vrátane ekzému), pruritus, akné, suchá koža, urtikária, hyperhidróza                                                                                                                        |
| <i>Menej časté</i>                                                | neutrofilná dermatóza, fotosenzitivita, porucha pigmentácie, panikulitída, kožný vred, bulózne ochorenia, porucha nechtov, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, ochorenie vlasov                          |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | leukocytoklastická vaskulitída, fibróza kože                                                                                                                                                                       |
| <i>Neznáme</i>                                                    | Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>f</sup>                                                                                                                                                                           |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Veľmi časté</i>                                                | muskuloskeletálna bolesť <sup>g</sup>                                                                                                                                                                              |
| <i>Časté</i>                                                      | artralgia, myalgia, svalová slabosť, muskuloskeletálna stuhnutosť, svalový kŕč                                                                                                                                     |
| <i>Menej časté</i>                                                | rabdomyolýza, osteonekróza, svalový zápal, tendonitída, artritída                                                                                                                                                  |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | oneskorená fúzia epifýz, <sup>h</sup> spomalenie rastu <sup>h</sup>                                                                                                                                                |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Menej časté</i>                                                | poruchy funkcie obličiek (vrátane renálneho zlyhania), časté močenie, proteinúria                                                                                                                                  |
| <i>Neznáme</i>                                                    | nefrotický syndróm                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</b>     |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | potrat                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Menej časté</i>                                                | gynekomastia, porucha menštruácie                                                                                                                                                                                  |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Veľmi časté</i>                                                | periférny edém <sup>i</sup> , únava, pyrexia, edém tváre <sup>j</sup>                                                                                                                                              |
| <i>Časté</i>                                                      | asténia, bolesť, bolesť na hrudi, generalizovaný edém <sup>*k</sup> , zimnica                                                                                                                                      |
| <i>Menej časté</i>                                                | pocit ťažoby, iný povrchový edém <sup>l</sup>                                                                                                                                                                      |
| <i>Zriedkavé</i>                                                  | porucha chôdze                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                           |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Časté</i>                                                      | zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti                                                                                                                                                           |
| <i>Menej časté</i>                                                | zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie gama-glutamyltransferázy                                                                                                                                              |
| <b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>             |                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Časté</i>                                                      | kontúzia                                                                                                                                                                                                           |

<sup>a</sup> Zahŕňa zníženú chuť do jedla, predčasnú sýtosť, zvýšenú chuť do jedla.

<sup>b</sup> Zahŕňa krvácanie do centrálného nervového systému, cerebrálny hematóm, cerebrálne krvácanie, extradurálny hematóm, intrakraniálne krvácanie, hemoragickú cievnu mozgovú príhodu, subarachnoidálne krvácanie, subdurálny hematóm a subdurálne krvácanie.

<sup>c</sup> Zahŕňa zvýšený mozgový natriuretický peptid, ventrikulárnu dysfunkciu, dysfunkciu ľavej komory, dysfunkciu pravej komory, srdcové zlyhanie, akútne srdcové zlyhanie, chronické srdcové zlyhanie, kongestívne srdcové zlyhanie,

kardiomyopatiu, kongestívnu kardiomyopatiu, diastolickú dysfunkciu, zníženú ejekčnú frakciu a ventrikulárne zlyhanie, zlyhanie ľavej komory, zlyhanie pravej komory a ventrikulárnu hypokinézu.

- <sup>d</sup> Okrem gastrointestinálneho krvácania a krvácania do CNS; tieto nežiaduce reakcie sú hlásené pod triedou orgánového systému poruchy gastrointestinálneho traktu alebo pod triedou orgánového systému poruchy nervového systému.
- <sup>e</sup> Zahŕňa liekovú erupciu, erytém, multiformný erytém, erytrózu, exfoliatívnu vyrážku, generalizovaný erytém, genitálnu vyrážku, potničky, milie, miliariu, pustulárnu psoriázu, vyrážku, erytematóznu vyrážku, folikulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, pustulárnu vyrážku, vezikulárnu vyrážku, kožnú exfoliaciu, kožné podráždenie, toxickú kožnú erupciu, vezikulóznou urtikáriu a vaskulitickú vyrážku.
- <sup>f</sup> Po uvedení lieku na trh sa hlásili jednotlivé prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Nebolo možné určiť, či tieto mukokutánne nežiaduce reakcie priamo súviseli so SPRYCELOM alebo so súbežne podávaným liekom.
- <sup>g</sup> Muskuloskeletálna bolesť hlásená počas alebo po ukončení liečby.
- <sup>h</sup> Frekvencie hlásené ako časté v pediatrických štúdiách.
- <sup>i</sup> Gravitačný edém, lokalizovaný edém, periférny edém.
- <sup>j</sup> Konjunktiválny edém, edém oka, opuch oka, edém očného viečka, edém tváre, edém pier, makulárny edém, edém úst, orbitálny edém, periorbitálny edém, opuch tváre.
- <sup>k</sup> Preťaženie tekutinou, retencia tekutín, opuch gastrointestinálneho traktu, generalizovaný edém, edém, edém z dôvodu ochorenia srdca, perinefrický výpotok, edém po chirurgickom výkone, viscerálny edém.
- <sup>l</sup> Opuch genitálií, edém v mieste vpichu, genitálny edém, edém pohlavného údu, opuch pohlavného údu, skrotálny edém, opuch kože, opuch semenníkov, opuchy vagíny a pošvy.
- \* Ďalšie podrobnosti, pozri časť "Opis vybraných nežiaducich reakcií"

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### Myelosupresia

Liečba SPRYCELOM sa spája s anémiou, neutropéniou a trombocytopéniou. Ich výskyt je skorší a častejší u pacientov v pokročilej fáze CML alebo s Ph+ ALL ako u pacientov v chronickej fáze CML (pozri časť 4.4).

#### Krvácanie

U pacientov užívajúcich SPRYCEL sa hlásili nežiaduce reakcie krvácaní súvisiacich s liekom v rozsahu od petechie a epistaxy po gastrointestinálne krvácanie 3. alebo 4. stupňa a krvácanie do CNS (pozri časť 4.4).

#### Retencia tekutín

Rôzne nežiaduce reakcie, ako je pleurálny výpotok, ascites, pľúcny edém a perikardiálny výpotok s povrchovým edémom alebo bez neho, možno súhrnne opísať ako "retenciu tekutiny". V štúdiu s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania zahŕňali nežiaduce reakcie retencie tekutiny súvisiacej s dasatinibom pleurálny výpotok (28 %), povrchový edém (14 %), pľúcnu hypertenziu (5 %) generalizovaný edém (4 %) a perikardiálny výpotok (4 %). Kongestívne srdcové zlyhanie/dysfunkcia srdca a pľúcny edém sa hlásili u < 2 % pacientov. V priebehu času bol kumulatívny pomer pleurálneho výpotku súvisiaceho s dasatinibom (všetky stupne) 10 % po 12 mesiacoch, 14 % po 24 mesiacoch, 19 % po 36 mesiacoch, 24 % po 48 mesiacoch a 28 % po 60 mesiacoch. Celkovo 46 pacientov liečených dasatinibom malo rekurentný pleurálny výpotok. Sedemnást' pacientov malo 2 samostatné nežiaduce reakcie, 6 malo 3 nežiaduce reakcie, 18 malo 4 až 8 nežiaducich reakcií a 5 malo > 8 epizód pleurálneho výpotku.

Medián času do prvého pleurálneho výpotku súvisiaceho s dasatinibom 1. alebo 2. stupňa bol 114 týždňov (rozmedzie: 4 až 299 týždňov). Menej než 10 % pacientov s pleurálnym výpotkom malo závažný (3. alebo 4. stupeň) pleurálnych výpotkov súvisiacich s dasatinibom. Medián času do prvého výskytu pleurálneho výpotku súvisiaceho s dasatinibom ≥ 3. stupňa bol 175 týždňov (rozmedzie: 114 až 274 týždňov). Medián trvania pleurálneho výpotku súvisiaceho s dasatinibom (všetky stupne) bol 283 dní (~40 týždňov).

Pleurálny výpotok bol zvyčajne vratný a bol zvládnutý prerušením liečby SPRYCELOM a použitím diuretík alebo iných vhodných podporných ošetrovacích opatrení (pozri časti 4.2 a 4.4). Medzi pacientmi liečenými dasatinibom s pleurálnym výpotkom súvisiacim s liekom (n=73) malo 45 (62 %) prerušenie liečby a 30 (41 %) malo zníženie dávky. Okrem toho 34 (47 %) dostalo diuretiká, 23 (32 %) dostalo kortikosteroidy a 20 (27 %) dostalo kortikosteroidy aj diuretiká. Deväť (12 %) pacientov podstúpilo terapeutickú torakocentézu.

Šesť percent pacientov liečených dasatinibom prerušilo liečbu z dôvodu pleurálneho výpotku súvisiaceho s liekom.

Pleurálny výpotok nezhoršil schopnosť pacienta dosiahnuť odpoveď. Medzi pacientmi s pleurálnym výpotkom liečenými dasatinibom dosiahlo 96 % cCCyR, 82 % dosiahlo MMR a 50 % dosiahlo MR4.5 i napriek prerušeniam liečby alebo úprave dávky.

Pozri časť 4.4 ďalšie informácie o pacientoch s chronickou fázou CML a s pokročilou fázou CML alebo Ph+ ALL.

U pacientov s prítomnosťou pleurálneho výpotku sa hlásili prípady chylotoraxu. Určité prípady chylotoraxu sa vyriešili ukončením liečby dasatinibom, prerušením liečby alebo znížením dávky, no väčšina prípadov si vyžadovala aj ďalšiu liečbu.

#### Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)

PAH (prekapilárna pľúcna arteriálna hypertenzia potvrdená pravostrannou katetrizáciou srdca) sa hlásila v súvislosti s expozíciou dasatinibom. V týchto prípadoch sa hlásila PAH po začatí liečby dasatinibom, a to po viac ako jednom roku liečby. Pacienti s PAH hlásili počas liečby dasatinibom časté užívanie súběžných liekov alebo mali komorbidity, okrem základného nádorového ochorenia. Zlepšenie hemodynamických a klinických parametrov sa pozorovalo u pacientov liečených dasatinibom s PAH po ukončení liečby dasatinibom.

#### Predĺženie QT intervalu

V štúdií fázy III s pacientmi s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML, jeden pacient (< 1 %) z pacientov liečených SPRYCELOM mal QTcF > 500 ms po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania (pozri časť 4.4). Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania sa u žiadnych ďalších pacientov nehlásilo, že mali QTcF > 500 ms.

V 5 klinických štúdiách fázy II s pacientmi s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu imatinibom, sa vykonalo opakované základné EKG a aj počas liečby vo vopred určených časových intervaloch a snímané centrálne pre 865 pacientov liečených SPRYCELOM 70 mg dvakrát denne. Interval QT bol korigovaný podľa srdcovej frekvencie pomocou Fridericiovej metódy. Vo všetkých časových intervaloch po dávke na 8. deň, boli priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote intervalu QTcF 4 – 6 ms, s prídruženým horným 95 % intervalom spoľahlivosti < 7 ms. Z 2 182 pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu imatinibom, ktorí v klinických štúdiách užívali SPRYCEL, 15 (1 %) pacientov hlásilo predĺženie QTc, ako nežiaducu reakciu. Dvadsaťjeden pacientov (1 %) malo QTcF > 500 ms (pozri časť 4.4).

#### Nežiaduce reakcie na srdce

Pacienti s rizikovými faktormi alebo srdcovým ochorením v anamnéze, majú byť starostlivo sledovaní pre prejavy alebo príznaky zhodné so srdcovou dysfunkciou a majú byť posúdení a primerane liečení (pozri časť 4.4).

#### Reaktivácia hepatitídy B

V súvislosti s inhibítormi BCR-ABL-tyrozínkinázy bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie (pozri časť 4.4).

V klinickej štúdií dávkovej optimalizácie fázy III s pacientmi s chronickou fázou CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom (medián trvania liečby 30 mesiacov) bol výskyt pleurálneho výpotku a kongestívneho srdcového zlyhania/srdcovej dysfunkcie nižší u pacientov liečených SPRYCELOM dávkou 100 mg jedenkrát denne ako u pacientov liečených SPRYCELOM dávkou 70 mg dvakrát denne. Myelosupresia sa vyskytla tiež menej často v skupine liečenej dávkou 100 mg jedenkrát denne (pozri Abnormality laboratórnych testov nižšie). Medián trvania liečby v skupine so 100 mg jedenkrát denne bol 37 mesiacov (rozsah 1 – 91 mesiacov). Kumulatívny výskyt vybraných nežiaducich reakcií, ktoré sa hlásili pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne sú uvedené v tabuľke 6a.

**Tabuľka 6a: Vybrané nežiaduce reakcie hlásené v 3. fáze štúdie optimalizácie dávky (intolerancia alebo rezistencia na imatinib chronická fáza CML)<sup>a</sup>**

|                              | Minimálne 2-ročné následné sledovanie |              | Minimálne 5-ročné následné sledovanie |              | Minimálne 7-ročné následné sledovanie |              |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------|
|                              | Všetky stupne                         | 3./4. stupeň | Všetky stupne                         | 3./4. stupeň | Všetky stupne                         | 3./4. stupeň |
| <b>Preferovaný výraz</b>     | Percento (%) pacientov                |              |                                       |              |                                       |              |
| <b>Hnačka</b>                | 27                                    | 2            | 28                                    | 2            | 28                                    | 2            |
| <b>Retencia tekutín</b>      | 34                                    | 4            | 42                                    | 6            | 48                                    | 7            |
| Povrchový edém               | 18                                    | 0            | 21                                    | 0            | 22                                    | 0            |
| Pleurálny výpotok            | 18                                    | 2            | 24                                    | 4            | 28                                    | 5            |
| Generalizovaný edém          | 3                                     | 0            | 4                                     | 0            | 4                                     | 0            |
| Perikardiálny výpotok        | 2                                     | 1            | 2                                     | 1            | 3                                     | 1            |
| Pľúcna hypertenzia           | 0                                     | 0            | 0                                     | 0            | 2                                     | 1            |
| <b>Krvácanie</b>             | 11                                    | 1            | 11                                    | 1            | 12                                    | 1            |
| Gastrointestinálne krvácanie | 2                                     | 1            | 2                                     | 1            | 2                                     | 1            |

<sup>a</sup> Výsledky štúdie 3. fázy optimalizácie dávky hlásené v populácii pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne (n=165)

V štúdií fázy III optimalizácie dávky s pacientmi s pokročilou fázou CML a Ph+ ALL bol medián trvania liečby 14 mesiacov pre akcelerovanú fázou CML, 3 mesiace pre myeloidnú blastovú CML, 4 mesiace pre lymfoidnú blastovú CML a 3 mesiace pre Ph+ ALL. Vybrané nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg jedenkrát denne sú uvedené v Tabuľke 6b. Schéma dávkovania 70 mg dvakrát denne sa tiež skúmala. Schéma dávkovania 140 mg jedenkrát denne preukázala porovnateľný profil účinnosti voči schéme dávkovania 70 mg dvakrát denne, no s priaznivejším profilom bezpečnosti.

**Tabuľka 6b: Vybrané nežiaduce reakcie hlásené v štúdií III. fázy optimalizácie dávky: Pokročilá fáza CML a Ph+ ALL<sup>a</sup>**

|                                                                | 140 mg jedenkrát denne n = 304 |              |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|
|                                                                | Všetky stupne                  | 3./4. stupeň |
| <b>Preferovaný výraz</b>                                       | Percento (%) pacientov         |              |
| <b>Hnačka</b>                                                  | 28                             | 3            |
| <b>Retencia tekutín</b>                                        | 33                             | 7            |
| Povrchový edém                                                 | 15                             | < 1          |
| Pleurálny výpotok                                              | 20                             | 6            |
| Generalizovaný edém                                            | 2                              | 0            |
| Kongestívne srdcové zlyhanie / srdcová dysfunkcia <sup>b</sup> | 1                              | 0            |
| Perikardiálny výpotok                                          | 2                              | 1            |
| Pľúcny edém                                                    | 1                              | 1            |
| <b>Krvácanie</b>                                               | 23                             | 8            |
| Gastrointestinálne krvácanie                                   | 8                              | 6            |

<sup>a</sup> Výsledky štúdie 3. fázy optimalizácie dávky hlásené v populácii s odporúčanou začiatkovou dávkou 140 mg jedenkrát denne (n=304) pri 2-ročnej finálnej štúdií následného sledovania.

<sup>b</sup> Vráťane komorovej dysfunkcie, srdcového zlyhania, kongestívneho srdcového zlyhania, kardiomyopatie, kongestívnej kardiomyopatie, diastolickej dysfunkcie, zníženie ejekčnej frakcie a komorového zlyhania.

Vykonal sa naviac dve štúdie s celkovo 161 pediatrickými pacientmi s ALL s Ph+, ktorým sa SPRYCEL podával v kombinácii s chemoterapiou. V pivotnej štúdií, 106 pediatrických pacientov dostalo SPRYCEL v kombinácii s chemoterapiou s neprerušovanou schémou podávania. V podpornej štúdií s 55 pediatrickými pacientmi, 35 dostávalo SPRYCEL v kombinácii s chemoterapiou s prerušovanou schémou podávania (dva týždne liečby po ktorých nasledoval jeden až dva týždne bez liečby) a 20 dostávalo SPRYCEL v kombinácii s chemoterapiou s neprerušovanou schémou

podávania. U 126 pediatrických pacientov s ALL s Ph+ liečených SPRYCELOM s neprerušovanou schémou podávania bol medián trvania liečby 23,6 mesiaca (rozsah 1,4 až 33 mesiacov).

Zo 126 pediatrických pacientov s Ph+ ALL s neprerušovanou schémou podávania sa u 2 (1,6 %) vyskytli nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby. Nežiaduce reakcie hlásené v dvoch pediatrických štúdiách s frekvenciou  $\geq 10\%$  u pacientov s neprerušovanou schémou podávania sú uvedené v tabuľke 7. Poznámka, pleurálna efúzia sa hlásila u 7 (5,6 %) pacientov v tejto skupine, a preto nie je zahrnutá v tabuľke.

**Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie hlásené u  $\geq 10\%$  pediatrických pacientov s Ph+ ALL liečených SPRYCELOM s neprerušovanou schémou podávania v kombinácii s chemoterapiou (N=126)<sup>a</sup>**

| Nežiaduca reakcia     | Percento (%) pacientov |              |
|-----------------------|------------------------|--------------|
|                       | Všetky stupne          | 3./4. stupeň |
| Febrilná neutropénia  | 27,0                   | 26,2         |
| Nauzea                | 20,6                   | 5,6          |
| Vracanie              | 20,6                   | 4,8          |
| Abdominálna bolesť    | 14,3                   | 3,2          |
| Hnačka                | 12,7                   | 4,8          |
| Pyrexia               | 12,7                   | 5,6          |
| Bolesť hlavy          | 11,1                   | 4,8          |
| Znížená chuť do jedla | 10,3                   | 4,8          |
| Únava                 | 10,3                   | 0            |

<sup>a</sup> V pivotnej štúdii, s celkovo 106 pacientmi, 24 pacientov dostalo prášok na perorálnu suspenziu minimálne jedenkrát, 8 z nich dostalo výlučne liekovú formu prášok na perorálnu suspenziu.

#### Abnormality laboratórnych testov

##### *Hematológia*

V štúdii III. fázy sa u pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML užívajúcich SPRYCEL hlásili nasledovné laboratórne abnormality 3. a 4. stupňa po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania: neutropénia (21 %), trombocytopénia (19 %) a anémia (10 %). Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania boli kumulatívne výsledky neutropénie, trombocytopénie a anémie 29 %, 22 % a 13 %, v uvedenom poradí.

U pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML liečených SPRYCELOM, u ktorých sa vyskytla myelosupresia 3. alebo 4. stupňa, zvyčajne došlo po krátkom prerušení a/alebo znížení dávky a trvalom prerušení liečby k zotaveniu, ktoré sa vyskytlo u 1,6 % pacientov po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania. Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania bol kumulatívny pomer trvalého vysadenia liečby z dôvodu myelosupresie 3. alebo 4. stupňa 2,3 %.

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

**Tabuľka 8: CTC hematologických laboratórnych abnormalít 3./4. stupňa v klinických štúdiách s pacientmi s rezistenciou alebo intoleranciou na predošlú liečbu imatinibom<sup>a</sup>**

|                                | Chronická fáza<br>(n= 165) <sup>b</sup> | Akcelerovaná<br>fáza<br>(n= 157) <sup>c</sup> | Myeloidná<br>blastová<br>fáza<br>(n= 74) <sup>c</sup> | Lymfoidná blastová<br>fáza a<br>Ph+ ALL<br>(n= 168) <sup>c</sup> |
|--------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                | Percento (%) pacientov                  |                                               |                                                       |                                                                  |
| <b>Hematologické parametre</b> |                                         |                                               |                                                       |                                                                  |
| Neutropénia                    | 36                                      | 58                                            | 77                                                    | 76                                                               |
| Trombocytopénia                | 23                                      | 63                                            | 78                                                    | 74                                                               |
| Anémia                         | 13                                      | 47                                            | 74                                                    | 44                                                               |

<sup>a</sup> Výsledky štúdie 3. fázy optimalizácie dávky hlásené po 2-ročnej štúdii následného sledovania.

<sup>b</sup> Štúdia CA180-034 výsledky pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne.

<sup>c</sup> Štúdia CA180-035 výsledky pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg jedenkrát denne.

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

Kumulatívne cytopénie 3. alebo 4. stupňa u pacientov liečených dávkou 100 mg jedenkrát denne boli podobné v 2. a 5. roku, zahŕňajúce: neutropénie (35 % oproti 36 %), trombocytopénie (23 % oproti 24 %) a anémie (13 % oproti 13 %).

U pacientov, ktorí mali myelosupresiu 3. alebo 4. stupňa, zvyčajne došlo k zotaveniu po krátkom prerušení liečby a/alebo znížení dávky a trvalé ukončenie liečby bolo potrebné u 5 % pacientov. Väčšina pacientov pokračovala v liečbe bez ďalších dôkazov o myelosupresii.

#### Biochemické vyšetrenia

V štúdii s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML sa hlásila hypofosfatémia 3. a 4. stupňa u 4 % pacientov liečených SPRYCELOM a vzostupy transamináz, kreatinínu a bilirubínu sa hlásili u  $\leq 1$  % pacientov po minimálne 12 mesiacoch následného sledovania. Po minimálne 60 mesiacoch následného sledovania bol kumulatívny pomer hypofosfatémie 3. alebo 4. stupňa 7 %, vzostupu kreatinínu a bilirubínu 3. alebo 4. stupňa 1 % a vzostupu transamináz 3. alebo 4. stupňa zostal 1 %. Nezistili sa žiadne prerušenia liečby SPRYCELOM v dôsledku týchto biochemických laboratórnych parametrov.

#### 2-ročné následné sledovanie

Vzostupy transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa sa hlásili u 1 % pacientov v chronickej fáze CML (rezistentných alebo intolerantných na imatinib), ale u pacientov v pokročilej fáze CML a u pacientov s Ph+ ALL sa vzostupy hlásili so zvýšenou 1 až 7 % frekvenciou. Zvyčajne sa zvládli znížením dávky alebo prerušením liečby. V štúdii dávkovej optimalizácie s chronickou fázou CML fázy III sa vyskytlo zvýšenie transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa u  $\leq 1$  % pacientov s podobným nízkym výskytom vo všetkých štyroch skupinách. V štúdii dávkovej optimalizácie fázy III s pokročilou fázou CML a Ph+ALL sa vyskytlo zvýšenie transamináz alebo bilirubínu 3. alebo 4. stupňa u 1 % až 45 % pacientov v jednotlivých liečených skupinách.

Približne u 5 % pacientov liečených SPRYCELOM, ktorí mali normálne východiskové hladiny vápnika 3. alebo 4. stupňa, vznikla v určitom čase počas štúdie prechodná hypokalcémia. Obvykle nebola žiadna súvislosť medzi zníženými hladinami vápnika a klinickými symptómami. Pacienti, u ktorých vznikla hypokalcémia 3. alebo 4. stupňa sa často zotavili po perorálnej suplementácii vápnika. Hypokalcémia 3. alebo 4. stupňa, hypokaliémia a hypofosfatémia sa vyskytli u pacientov vo všetkých fázach CML, ale so zvýšenou frekvenciou u pacientov s myeloidnou alebo lymfoidnou blastovou fázou CML a Ph+ ALL. Zvýšenie kreatinínu 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u  $< 1$  % pacientov s chronickou fázou CML a hlásil sa zvýšený výskyt od 1 do 4 % u pacientov s pokročilou fázou CML.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil SPRYCELU, ktorý sa podával ako liečba jedným liečivom u pediatrických pacientov s Ph+ CML-CP bol porovnateľný s bezpečnostným profilom u dospelých.

Bezpečnostný profil SPRYCELU, ktorý sa podával v kombinácii s chemoterapiou pediatrickým pacientom s ALL s Ph+ bol zhodný so známym bezpečnostným profilom SPRYCELU U DOSPELÝCH a s očakávanými účinkami chemoterapie, s výnimkou nižšieho výskytu pleurálnej efúzie u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

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

V pediatrických štúdiách s ALL boli miery výskytu laboratórnych abnormalít zhodné so známym profilom laboratórnych parametrov u dospelých, v rámci kontextu pacienta s akútnou leukémiou, ktorý dostával základný režim chemoterapie.

#### Špeciálne populácie

Zatiaľ čo bezpečnostný profil SPRYCELU u starších ľudí bol podobný profilu v mladšej populácii, u pacientov vo veku 65 rokov a starších je pravdepodobnejší výskyt často hlásených nežiaducich reakcií, ako je únava, pleurálny výpotok, dyspnoe, kašeľ, krvácanie do dolného gastrointestinálneho traktu a porucha chuti a pravdepodobnejší výskyt menej často hlásených nežiaducich reakcií, ako sú distenzia brucha, závrat, perikardiálny výpotok, kongestívne srdcové zlyhanie a pokles telesnej hmotnosti a majú sa starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe.

### **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s predávkovaním SPRYCELOM v klinických štúdiách sú limitované z dôvodu ojedinelých prípadov. Najväčšie predávkovanie 280 mg denne počas jedného týždňa sa vyskytlo u dvoch pacientov a u oboch sa vyvinulo významné zníženie počtu trombocytov. Pretože sa dasatinib spája s myelosupresiou 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.4), pacienti, ktorí prijali vyššiu ako odporúčanú dávku, majú byť dôkladne sledovaní na myelosupresiu a má im byť poskytnutá podporná liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EA02

#### Farmakodynamické účinky

Dasatinib inhibuje aktivitu BCR-ABL-kinázy a kináz rodiny SRC, ako aj niekoľkých ďalších vybraných onkogénnych kináz zahŕňajúcich kinázy c-KIT receptora, efrínového (EPH) receptora a PDGFβ receptora. Dasatinib je silným, subnanomolárnym inhibítorom BCR-ABL-kinázy s účinnosťou pri koncentrácii 0,6-0,8 nM. Viaže sa na inaktívne aj aktívne konformácie enzýmu BCR-ABL.

#### Mechanizmus účinku

V podmienkach *in vitro* je dasatinib aktívny v leukemických bunkových líniiach predstavujúcich varianty ochorenia citlivého a rezistentného na imatinib. Tieto predklinické štúdie ukazujú, že dasatinib môže prekonať rezistenciu na imatinib, ktorá je dôsledkom nadmernej expresie BCR-ABL, mutácií BCR-ABL-kinázovej domény, aktivácie alternatívnych signálnych dráh zahŕňajúcich kinázy rodiny SRC (LYN, HCK) a nadmernej expresie génu pre rezistenciu na viaceré lieky. Dasatinib okrem toho inhibuje kinázy rodiny SCR pri subnanomolárnej koncentrácii.

V samostatných experimentoch *in vivo* využívajúcich myšacie modely CML dasatinib zabránil progresii chronickej fázy CML do blastickej fázy a predĺžil prežívanie myši nesúcich ľudské bunkové línie CML kultivované na rôznych miestach, vrátane centrálného nervového systému.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdií fázy I. bola hematologická a cytogenetická odpoveď pozorovaná vo všetkých fázach CML a u Ph+ ALL u prvých 84 pacientov liečených a následne sledovaných počas doby 27 mesiacov. Odpovede mali trvalý charakter vo všetkých fázach CML a u Ph+ ALL.

Vykonal sa štyri jednoramenné, nekontrolované, otvorené klinické štúdie fázy II hodnotiace bezpečnosť a účinnosť dasatinibu u pacientov s CML v chronickej, akcelerovanej alebo myeloidnej blastickej fáze, ktorí boli buď rezistentní, alebo intolerantní na imatinib. Jedna randomizovaná, nekomparatívna štúdia sa vykonala u pacientov v chronickej fáze, u ktorých zlyhala úvodná liečba so 400 alebo 600 mg imatinibu. Počiatočná dávka dasatinibu bola 70 mg dvakrát denne. Úpravy dávky boli povolené na zlepšenie účinnosti alebo zvládnutie toxicity (pozri časť 4.2). Dve randomizované, otvorené klinické štúdie fázy III sa vykonali s cieľom zhodnotiť účinnosť dasatinibu podávaného jedenkrát denne v porovnaní s dasatinibom podávaným dvakrát denne. Okrem toho, jedna otvorená, randomizovaná, porovnávací štúdia fázy III bola vykonaná u dospelých pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML.

Účinnosť dasatinibu sa zakladá na miere hematologickej a cytogenetickej odpovede. Stálosť odpovede a odhadovaná miera prežitia poukazuje na ďalší klinický úžitok dasatinibu.

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

#### Chronická fáza CML - novo diagnostikovaná

Medzinárodná otvorená, multicentrická, randomizovaná, porovnávací štúdia fázy III sa vykonala s dospelými pacientmi s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcich buď SPRYCEL 100 mg jedenkrát denne, alebo imatinib 400 mg jedenkrát denne. Primárnym ukazovateľom bola miera potvrdenej kompletnej cytogenetickej odpovede (cCCyR) počas 12 mesiacov. Sekundárne ukazovatele zahŕňali čas v cCCyR (miera trvania odpovede), čas do cCCyR, mieru veľkej molekulárnej odpovede (MMR), čas do MMR, prežívanie bez progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS). Ostatné relevantné výsledky účinnosti zahŕňali CCyR a mieru kompletnej molekulárnej odpovede (CMR). Štúdia prebieha.

Celkovo 519 pacientov bolo randomizovaných do skupín: 259 do skupiny SPRYCELU a 260 k imatinibu. Základné charakteristiky boli dobre vyvážené medzi oboma liečebnými skupinami s ohľadom na vek (medián veku bol 46 rokov pre SPRYCELOVÚ skupinu a 49 rokov pre imatinibovú skupinu s 10 % pacientov v SPRYCELOVEJ skupine a 11 % pacientov v imatinibovej skupine vo veku 65 rokov alebo starších), pohlavie (ženy 44 % v SPRYCELOVEJ skupine a 37 % v imatinibovej skupine), a rasu (kaukazská 51 % SPRYCELOVEJ skupine v a 55 % v imatinibovej skupine, ázijská 42 % v SPRYCELOVEJ skupine a 37 % imatinibovej skupine). Na začiatku, bola distribúcia Hasford skóre podobná v SPRYCELOM a imatinibom liečenej skupine (nízke riziko: 33 % a 34 %, stredné riziko 48 % a 47 %, vysoké riziko: 19 % a 19 % v SPRYCELOVEJ skupine a imatinibovej skupine v uvedenom poradí).

V minimálne 12 mesačnom následnom sledovaní, 85 % pacientov randomizovaných do skupiny so SPRYCELOM a 81 % pacientov randomizovaných do skupiny s imatinibom stále dostávalo prvú líniu liečby. Prerušenie počas 12 mesiacov z dôvodu progresie ochorenia sa vyskytlo u 3 % pacientov liečených SPRYCELOM a u 5 % pacientov liečených imatinibom.

V minimálne 60 mesačnom následnom sledovaní, 60 % pacientov randomizovaných do skupiny so SPRYCELOM a 63 % pacientov randomizovaných do skupiny s imatinibom stále dostávalo prvú líniu liečby. Prerušenie počas 60 mesiacov z dôvodu progresie ochorenia sa vyskytlo u 11 % pacientov liečených SPRYCELOM a u 14 % pacientov liečených imatinibom.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 9. Štatisticky významne väčší podiel pacientov v SPRYCELOVEJ skupine dosiahol cCCyR v priebehu prvých 12 mesiacov liečby v porovnaní s pacientmi v imatinibovej skupine. Účinnosť SPRYCELU bola dôsledne preukázaná v rôznych podskupinách, zahŕňajúc vek, pohlavie a východiskové Hasford skóre.

**Tabuľka 9: Výsledky účinnosti z 3. fázy štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi s chronickou fázou CML**

|                                              | <b>SPRYCEL<br/>n= 259</b> | <b>imatinib<br/>n= 260</b> | <b>p-hodnota</b> |
|----------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------|
| <b>Miera odpovede (95 % CI)</b>              |                           |                            |                  |
| <b>Cytogenetická odpoveď</b>                 |                           |                            |                  |
| <b>v priebehu 12 mesiacov</b>                |                           |                            |                  |
| cCCyR <sup>a</sup>                           | 76,8 % (71,2–81,8)        | 66,2 % (60,1-71,9)         | p< 0,007*        |
| CCyR <sup>b</sup>                            | 85,3 % (80,4-89,4)        | 73,5% (67,7-78,7)          | —                |
| <b>v priebehu 24 mesiacov</b>                |                           |                            |                  |
| cCCyR <sup>a</sup>                           | 80,3 %                    | 74,2 %                     | —                |
| CCyR <sup>b</sup>                            | 87,3 %                    | 82,3 %                     | —                |
| <b>v priebehu 36 mesiacov</b>                |                           |                            |                  |
| cCCyR <sup>a</sup>                           | 82,6 %                    | 77,3 %                     | —                |
| CCyR <sup>b</sup>                            | 88,0 %                    | 83,5 %                     | —                |
| <b>v priebehu 48 mesiacov</b>                |                           |                            |                  |
| cCCyR <sup>a</sup>                           | 82,6 %                    | 78,5 %                     | —                |
| CCyR <sup>b</sup>                            | 87,6 %                    | 83,8 %                     | —                |
| <b>v priebehu 60 mesiacov</b>                |                           |                            |                  |
| cCCyR <sup>a</sup>                           | 83,0 %                    | 78,5 %                     | —                |
| CCyR <sup>b</sup>                            | 88,0 %                    | 83,8 %                     | —                |
| <b>Veľká molekulárna odpoveď<sup>c</sup></b> |                           |                            |                  |
| <b>12 mesiacov</b>                           | 52,1 % (45,9-58,3)        | 33,8 % (28,1-39,9)         | p< 0,00003*      |
| <b>24 mesiacov</b>                           | 64,5 % (58,3-70,3)        | 50 % (43,8-56,2)           | —                |
| <b>36 mesiacov</b>                           | 69,1 % (63,1-74,7)        | 56,2 % (49,9-62,3)         | —                |
| <b>48 mesiacov</b>                           | 75,7 % (70,0-80,8)        | 62,7 % (56,5-68,6)         | —                |
| <b>60 mesiacov</b>                           | 76,4 % (70,8-81,5)        | 64,2 % (58,1-70,1)         | p=0,0021         |
| <b>Pomer rizika (HR)</b>                     |                           |                            |                  |
| <b>počas 12 mesiacov (99,99 % CI)</b>        |                           |                            |                  |
| Čas do cCCyR                                 | 1,55 (1,0-2,3)            |                            | p< 0,0001*       |
| Čas do MMR                                   | 2,01 (1,2-3,4)            |                            | p< 0,0001*       |
| Trvania cCCyR                                | 0,7 (0,4-1,4)             |                            | p< 0,035         |
| <b>počas 24 mesiacov (95 % CI)</b>           |                           |                            |                  |
| Čas do cCCyR                                 | 1,49 (1,22 – 1,82)        |                            | —                |
| Čas do MMR                                   | 1,69 (1,34-2,12)          |                            | —                |
| Trvania cCCyR                                | 0,77 (0,55-1,10)          |                            | —                |
| <b>počas 36 mesiacov (95 % CI)</b>           |                           |                            |                  |
| Čas do cCCyR                                 | 1,48 (1,22-1,80)          |                            | —                |
| Čas do MMR                                   | 1,59 (1,28-1,99)          |                            | —                |
| Trvania cCCyR                                | 0,77 (0,53-1,11)          |                            | —                |
| <b>počas 48 mesiacov (95 % CI)</b>           |                           |                            |                  |
| Čas do cCCyR                                 | 1,45 (1,20-1,77)          |                            | —                |
| Čas do MMR                                   | 1,55 (1,26-1,91)          |                            | —                |
| Trvania cCCyR                                | 0,81 (0,56-1,17)          |                            | —                |
| <b>počas 60 mesiacov (95 % CI)</b>           |                           |                            |                  |
| Čas do cCCyR                                 | 1,46 (1,20 – 1,77)        |                            | p=0,0001         |
| Čas do MMR                                   | 1,54 (1,25-1,89)          |                            | p<0,0001         |
| Trvania cCCyR                                | 0,79 (0,55-1,13)          |                            | p=0,1983         |

<sup>a</sup> Potvrdená kompletná cytogenetická odpoveď (cCCyR) je definovaná ako odpoveď známa z dvoch po sebe idúcich udalostí (najmenej 28 dní odstup).

<sup>b</sup> Kompletná cytogenetická odpoveď (CCyR) je založená na jednom cytogenetickom zhodnotení kostnej drene.

<sup>c</sup> Veľká molekulová odpoveď (v akomkoľvek čase) bola definovaná ako BCR-ABL podiely  $\leq 0,1\%$  podľa RQ-PCR vo vzorkách periférnej krvi štandardizovaných na Medzinárodnej stupnici. Ide o kumulatívne miery predstavujúce minimálne sledovanie pre stanovený časový rámec.

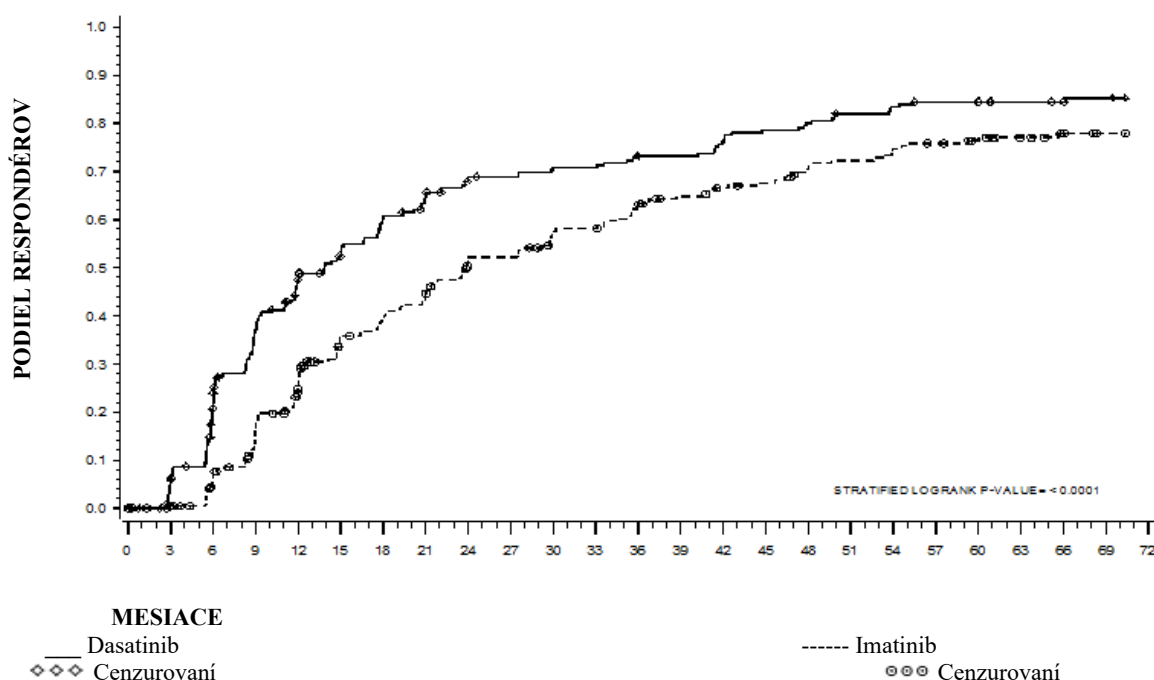
\*Upravené na Hasford skóre a uvedená štatistická významnosť na preddefinovanú nominálnu hodnotu významnosti.

CI = interval spoľahlivosti

Po 60 mesačnom následnom sledovaní bol medián času do cCCyR 3,1 mesiaca v SPRYCELOVEJ skupine a 5,8 mesiaca v imatinibovej skupine u pacientov s potvrdenou CCyR. Medián času do MMR bol po 60 mesačnom následnom sledovaní 9,3 mesiaca v SPRYCELOVEJ skupine a 15,0 mesiacov v imatinibovej skupine pacientov s MMR. Tieto výsledky sú zhodné s tými, ktoré sa zistili po 12, 24 a 36 mesiacoch.

Čas do MMR je zobrazený graficky na grafe 1. Čas do MMR bol rovnomerne kratší u pacientov liečených dasatinibom v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom.

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

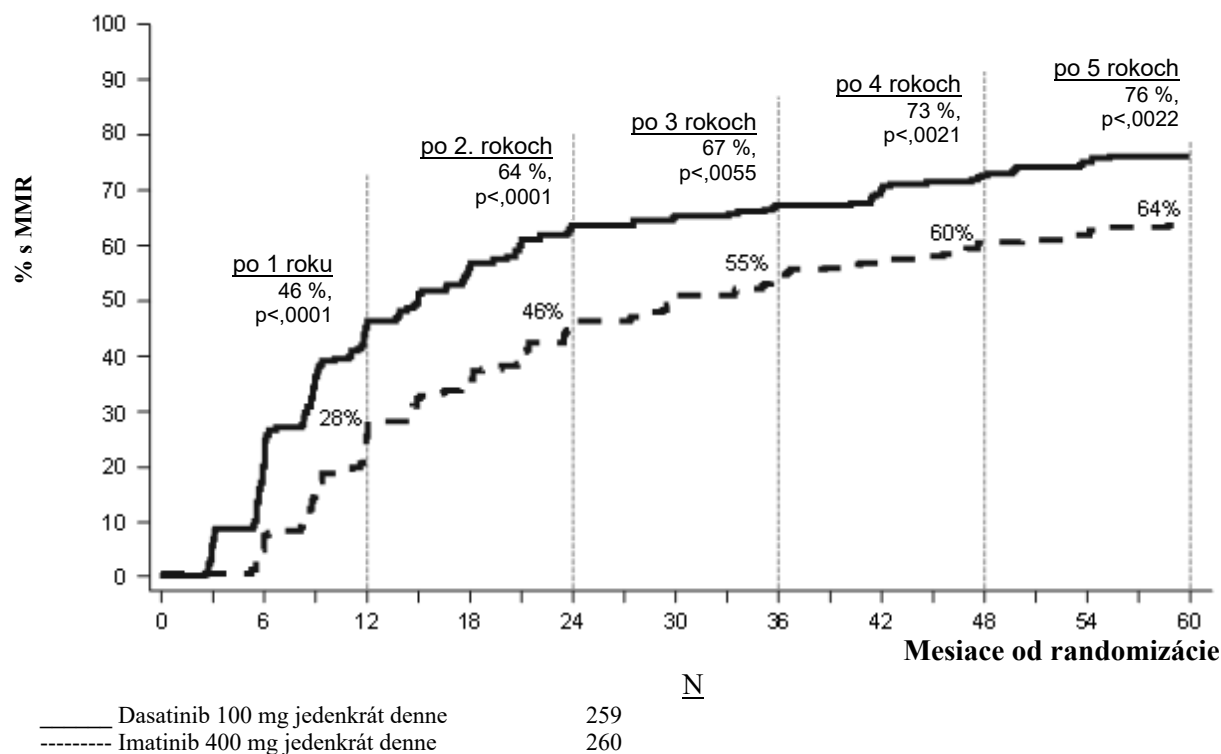


| SKUPINA                   | # RESPONDÉRY / # RANDOMIZOVANÍ | POMER |
|---------------------------|--------------------------------|-------|
| <u>RIZIKA (95 % CI)</u>   |                                |       |
| Dasatinib                 | 198/259                        |       |
| Imatinib                  | 167/260                        |       |
| Dasatinib pred imatinibom | 1,54 ( 1,25 - 1,89)            |       |

Miery cCCyR v SPRYCELOM a imatinibom liečenej skupine, v uvedenom poradí, počas 3 mesiacov (54 % a 30 %), počas 6 mesiacov (70 % a 56 %), a počas 9 mesiacov (75 % a 63 %), počas 24 mesiacov (80 % a 74 %), počas 36 mesiacov (83 % a 77 %), počas 48 mesiacov (83 % a 79 %) a počas 60 mesiacov (83 % a 79 %) boli zhodné s primárnym koncovým ukazovateľom. Miery MMR v SPRYCELOM a imatinibom liečenej skupine, v uvedenom poradí počas 3 mesiacov (8 % a 0,4 %), 6 mesiacov (27 % a 8 %), 9 mesiacov (39 % a 18 %), 12 mesiacov (46 % a 28 %), 24 mesiacov (64 % a 46 %), 36 mesiacov (67 % a 55 %), 48 mesiacov (73 % a 60 %) a počas 60 mesiacov (76 % a 64 %) boli tiež v zhode s primárnym koncovým ukazovateľom.

Pomery MMR pri špecifických časových bodoch sú zobrazené graficky na Grafe 2. Pomery MMR boli rovnomerne vyššie u pacientov liečených dasatinibom v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom.

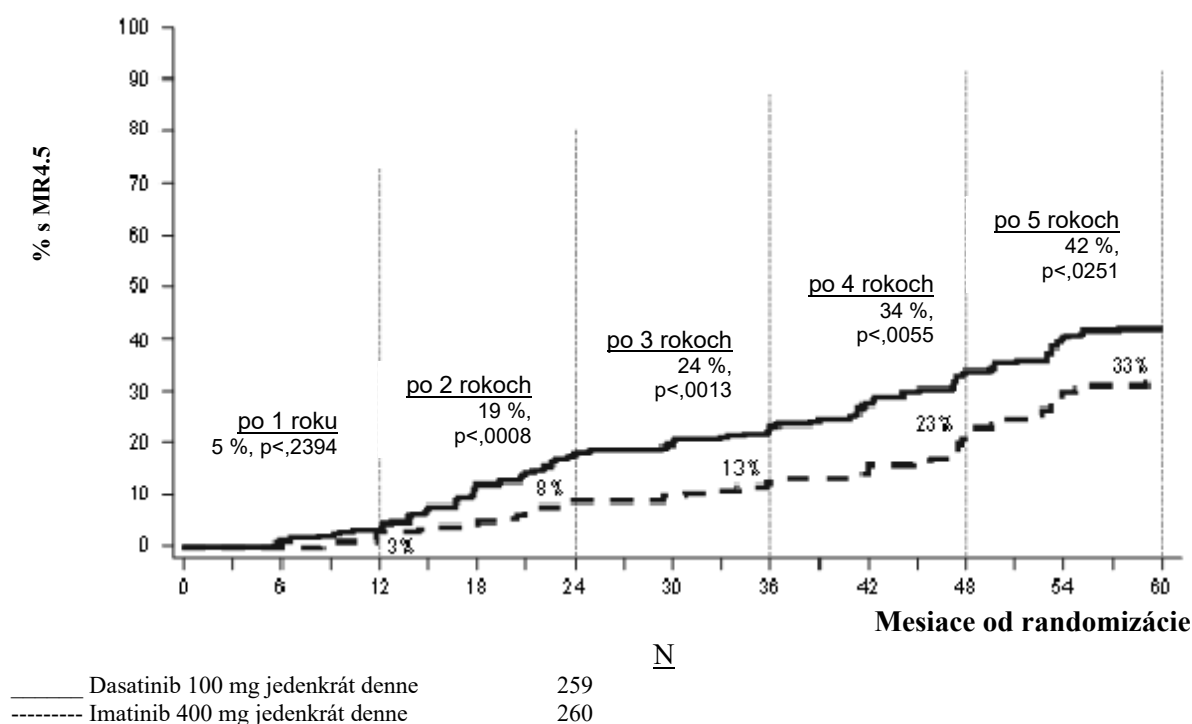
**Graf 2: Hodnoty MMR v priebehu času - všetci randomizovaní pacienti v 3. fáze štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML)**



Podiel pacientov, ktorí dosiahli pomer BCR-ABL  $\leq 0,01$  % (4-log zníženie) v akomkoľvek čase bol vyšší v SPRYCELOM liečenej skupine v porovnaní s imatinibom liečenej skupine (54,1 % proti 45 %). Podiel pacientov, ktorí dosiahli pomer BCR-ABL  $\leq 0,0032$  % (4,5-log zníženie) v akomkoľvek čase bol vyšší v SPRYCELOM liečenej skupine v porovnaní s imatinibom liečenej skupine (44% proti 34%).

Pomery MR4.5 v priebehu času sú zobrazené graficky na grafe 3. Pomery MR4.5 boli v priebehu času rovnomerne vyššie u pacientov liečených dasatinibom v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom.

**Graf 3: Hodnoty MR4.5 v priebehu času - všetci randomizovaní pacienti v 3. fáze štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML**



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

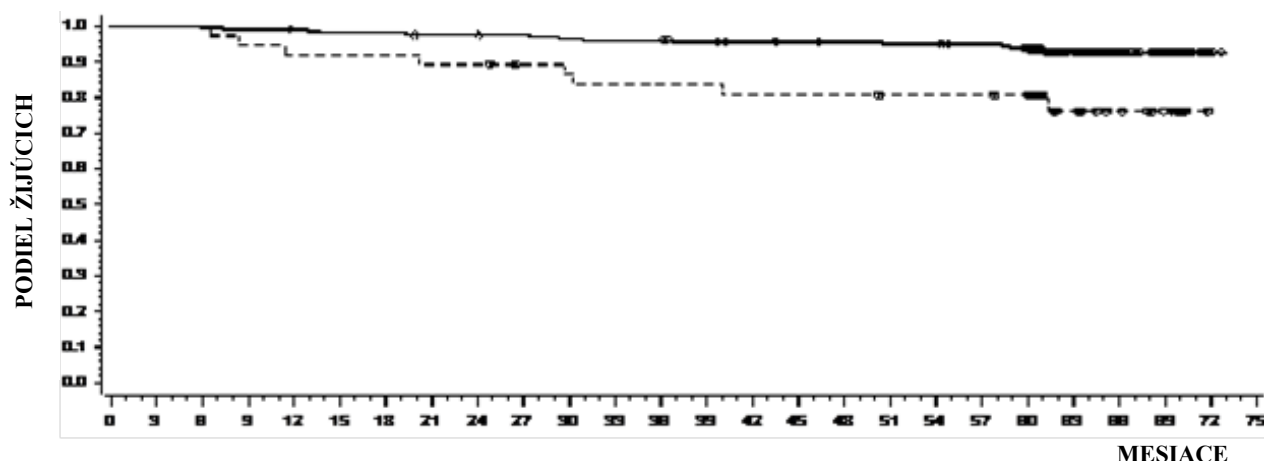
V ďalšej analýze dosiahlo viac pacientov liečených dasatinibom (84 %) skorú molekulárnu odpoveď (definovanú ako hladiny BCR-ABL  $\leq 10\%$  po 3 mesiacoch) v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom (64 %). Pacienti s dosiahnutou skorou molekulárnou odpoveďou mali nižšie riziko transformácie, vyšší pomer prežívania bez progresie (PFS, progression-free survival) a vyšší pomer celkového prežívania (OS, overall survival), ako je uvedené v tabuľke 10.

**Tabuľka 10: Pacienti s dasatinibom s BCR-ABL  $\leq 10\%$  a  $> 10\%$  po 3 mesiacoch**

| Dasatinib N = 235                      | Pacienti s BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 mesiacoch | Pacienti s BCR-ABL $> 10\%$ po 3 mesiacoch |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Počet pacientov (%)                    | 198 (84,3)                                    | 37 (15,7)                                  |
| Transformácia po 60 mesiacoch, n/N (%) | 6/198 (3,0)                                   | 5/37 (13,5)                                |
| Pomer PFS po 60 mesiacoch (95 % CI)    | 92,0 % (89,6; 95,2)                           | 73,8 % (52,0; 86,8)                        |
| Pomer OS po 60 mesiacoch (95 % CI)     | 93,8 % (89,3; 96,4)                           | 80,6 % (63,5; 90,2)                        |

Hodnoty OS pri špecifických časových bodoch sú zobrazené na Grafe 4. Hodnota OS bola rovnomerne vyššia u pacientov liečených dasatinibom, ktorí dosiahli hladinu BCR-ABL  $\leq 10\%$  po 3 mesiacoch než u tých, ktorí ju nedosiahli.

**Graf 4:** Grafické znázornenie orientačných bodov celkového prežívania po dasatinibe pomocou hladiny BCR-ABL ( $\square$  10 % alebo  $> 10$  %) po 3 mesiacoch v 3. fáze štúdie s novo diagnostikovanými pacientmi s chronickou fázou CML



#### Rizikoví pacienti

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

$\leq 10\%$   
◆◆◆ Cenzurovaní

$> 10\%$   
●●● Cenzurovaní

| SKUPINA                | # ÚMRTIA / #Pacient, ktorý ukončil štúdiu | MEDIÁN (95 % CI) |
|------------------------|-------------------------------------------|------------------|
| POMER RIZIKA (95 % CI) |                                           |                  |
| $\leq 10\%$            | 14/198                                    | (. - .)          |
| $> 10\%$               | 8/37                                      | (. - .)          |

0,29

(0,12 – 0,69)

Progresia ochorenia bola definovaná ako zvýšenie bielych krviniek napriek zodpovedajúcej liečbe, strata CHR, čiastočná CyR alebo CCyR, progresia do akcelerovanej fázy alebo blastovej fázy alebo smrť. Odhadovaná miera 60-mesačného PFS bola 88,9 % (CI: 84 %–92,4 %) v dasatinibom a imatinibom liečenej skupine. Zmena na akcelerovanú alebo blastovú fázu po 60 mesiacoch sa vyskytla u niekoľkých dasatinibom liečených pacientov ( $n=8$ ; 3 %) v porovnaní s pacientmi liečenými imatinibom ( $n=15$ ; 5,8 %). Odhadovaná miera 60-mesačného prežitia pre dasatinibom a imatinibom liečených pacientov bola 90,9 % (CI: 86,6 % – 93,8 %) a 89,6 % (CI: 85,2 % – 92,8 %), v uvedenom poradí. Medzi dasatinibom a imatinibom nebol rozdiel v OS (HR 1,01; 95 % CI: 0,58-1,73;  $p=0,9800$ ) a PFS (HR 1,00, 95 % CI: 0,58-1,72,  $p=0,9998$ ).

U pacientov, u ktorých sa zaznamenala progresia ochorenia alebo ukončenie liečby dasatinibom alebo imatinibom, sa vykonalo sekvenovanie BCR-ABL na krvných vzorkách od pacientov, u ktorých boli dostupné. V oboch liečených ramenách sa pozoroval podobný pomer výskytu mutácií. Mutácie detekované u pacientov liečených dasatinibom boli T315I, F317I/L a V299L. V ramene liečenom imatinibom sa detekovalo iné spektrum mutácií. Na základe *in vitro* údajov sa dasatinib neprejavuje ako účinný voči mutácii T315I.

#### Chronická fáza CML - Rezistencia alebo intolerancia na predošlú liečbu imatinibom

Vykonal sa dve klinické štúdie s pacientmi rezistentnými alebo intolerantnými na imatinib; koncovým ukazovateľom primárnej účinnosti v týchto štúdiách bola veľká cytogenetická odpoveď (MCyR).

##### 1. štúdia

Otvorená, randomizovaná, nekomparatívna, multicentrická štúdia sa vykonala s pacientmi, u ktorých zlyhala úvodná liečba so 400 alebo 600 mg imatinibu. Boli randomizovaní (2:1) buď do skupiny s dasatinibom (70 mg dvakrát denne) alebo s imatinibom (400 mg dvakrát denne). Prechod do alternatívnej liečebnej skupiny bol povolený vtedy, ak pacienti vykazovali známky progresie ochorenia alebo intoleranciu, ktorú nebolo možné zvládnuť úpravou dávky. Primárny koncový ukazovateľ bol MCyR po 12 týždňoch. Sú dostupné výsledky u 150 pacientov: 101 pacientov bolo

randomizovaných do skupiny s dasatinibom a 49 pacientov do skupiny s imatinibom (všetci pacienti boli rezistentní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po randomizáciu bol 64 mesiacov v skupine s dasatinibom a 52 mesiacov v skupine s imatinibom. Všetci pacienti boli po predošlej intenzívnej liečbe. Predošlá úplná hematologická odpoveď (CHR) na imatinib sa dosiahla u 93 % z celkovej populácie pacientov. Predošlá MCyR na imatinib sa dosiahla u 28 % pacientov v skupine s dasatinibom a u 29 % pacientov v skupine s imatinibom.

Medián trvania liečby bol 23 mesiacov pre skupinu s dasatinibom (pričom dosiaľ bolo 44 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov) a 3 mesiace pre skupinu s imatinibom (pričom dosiaľ bolo 10 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov). Pred prechodom do druhej skupiny liečby dosiahlo CHR v skupine s dasatinibom deväťdesiattri percent pacientov a imatinibom 82 % pacientov.

Počas 3 mesiacov sledovania došlo k MCyR častejšie v skupine s dasatinibom (36 %) ako v skupine s imatinibom (29 %). Pozoruhodné je, že v skupine s dasatinibom hlásilo úplnú cytogenetickú odpoveď (CCyR) 22 % pacientov, pričom v skupine s imatinibom dosiahlo CCyR len 8 %. Pri dlhšej liečbe a sledovaní (medián 24 mesiacov) sa MCyR dosiahla u 53 % pacientov liečených dasatinibom (CCyR u 44 %) a u 33 % pacientov liečených imatinibom (CCyR u 18 %) pred prechodom do druhej skupiny. Medzi pacientmi, ktorí užívali imatinib v dávke 400 mg pred vstupom do štúdie, MCyR dosiahlo 61 % pacientov v ramene s dasatinibom a 50 % v ramene s imatinibom.

Na základe Kaplan-Meierových odhadov pomer pacientov, ktorí si udržali MCyR počas 1 roka bol 92 % (95 % CI: [85 %-100 %]) pre dasatinib (CCyR 97 %, 95 % CI: [92 %-100 %]) a 74 % (95 % CI: [49 %-100 %]) pre imatinib (CCyR 100 %). Pomer pacientov, ktorí si udržali MCyR počas 18 mesiacov bol 90 % (95 % CI: [82 %-98 %]) pre dasatinib (CCyR 94 %, 95 % CI: [87 %-100 %]) a 74 % (95 % CI: [49 %-100 %]) pre imatinib (CCyR 100 %).

Na základe Kaplan-Meierových odhadov pomer pacientov, ktorí mali progresiu prežívania (PFS) počas 1 roka bol 91 % (95 % CI: [85 %-97 %]) pre dasatinib a 73 % (95 % CI: [54 %-91 %]) pre imatinib. Pomer pacientov, ktorí mali PFS počas 2 rokov bol 86 % (95 % CI: [78 %-93 %]) pre dasatinib a 65 % (95 % CI: [43 %-87 %]) pre imatinib.

Z celkového počtu 43 % pacientov v skupine s dasatinibom a 82 % pacientov v skupine s imatinibom došlo k zlyhaniu liečby, ktoré bolo definované ako progresia ochorenia alebo prechod do druhej skupiny liečby (nedostatočná odpoveď, intolerancia skúšaného lieku, atď.).

Výskyt veľkej cytogenetickej odpovede (definovaný ako BCR-ABL/kontrola transkriptov  $\leq 0,1$  % s RQ-PCR vo vzorke periférnej krvi) pred prechodom do druhej skupiny bol 29 % pre dasatinib a 12 % pre imatinib.

## 2. štúdia

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi rezistentnými alebo intolerantnými na imatinib (napr. pacienti, ktorí majú skúsenosť so signifikantnou toxicitou počas liečby imatinibom, ktorý vylučuje ďalšiu liečbu).

Dasatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 387 pacientov (288 rezistentní a 99 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 61 mesiacov. Väčšina pacientov (53 %) dostala predošlú liečbu imatinibom trvajúcu viac ako 3 roky. Väčšina rezistentných pacientov (72 %) užívala > 600 mg imatinibu. Okrem imatinibu dostalo 35 % pacientov aj predošlú cytotoxickú chemoterapiu, 65 % dostalo predošlú liečbu interferónom a 10 % bolo po predošlej transplantácii kmeňových buniek. Tridsaťosem percent pacientov malo na začiatku liečby mutácie, o ktorých je známe, že vyvolávajú rezistenciu na imatinib. Medián trvania liečby dasatinibom bol 24 mesiacov, pričom dovtedy bolo 51 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 11. MCyR sa dosiahla u 55 % pacientov rezistentných na imatinib a 82 % pacientov intolerantných na imatinib. Pri minimálne 24-mesačnom sledovaní malo len 21 z 240 pacientov, ktorí dosiahli MCyR, progresiu ochorenia a nedosiahli medián trvania MCyR.

Na základe Kaplan-Meierových odhadov si 95 % (95 % CI: [92 %-98 %]) pacientov udržalo MCyR počas 1 roka a 88 % (95 % CI: [83 %-93 %]) si udržalo MCyR počas 2 rokov. Pomer pacientov, ktorí si udržali CCyR počas roka bol 97 % (95 % CI: [94 %-99 %]) a počas 2 rokov bol 90 % (95 % CI:

[86 %-95 %]). Štyridsaťdva percent pacientov rezistentných na imatinib bez predchádzajúcej MCyR na imatinib (n= 188) dosiahlo MCyR s dasatinibom.

Vyskytlo sa 45 odlišných BCR-ABL mutácií u 38 % pacientov zúčastnených v tejto štúdií. Úplná hematologická odpoveď alebo MCyR bola dosiahnutá u pacientov majúci množstvo BCR-ABL mutácií súvisiacich s rezistenciou na imatinib okrem T315I. Podiel MCyR v 2. roku bol podobný či pacienti mali nejakú základnú BCR-ABL mutáciu, P-loop mutáciu alebo nemali mutáciu (63 %, 61 % a 62 %).

Medzi pacientmi rezistentnými na imatinib bol odhadovaný pomer PFS 88 % (95 % CI: [84 %-92 %]) v 1. roku a 75 % (95 % CI: [69 %-81 %]) v 2 roku. Medzi pacientmi intolerantnými na imatinib bol odhadovaný pomer PFS 98 % (95 % CI: [95 %-100 %]) v 1. roku a 94 % (95 % CI: [88%-99 %]) v 2 roku.

Pomer veľkej molekulárnej odpovede po 24 mesiacoch bol 45 % (35 % pre imatinib rezistentných pacientov a 74 % pre imatinib intolerantných pacientov).

#### Akcelerovaná fáza CML

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi intolerantnými alebo rezistentnými na imatinib. Dasatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 174 pacientov (161 rezistentní a 13 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 82 mesiacov. Medián trvania liečby dasatinibom bol 14 mesiacov, pričom dosiaľ bolo 31 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (hodnotený u 41 pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 46 %. Ďalšie výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 11.

#### Myeloidná blastická fáza CML

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi intolerantnými alebo rezistentnými na imatinib. Dasatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 109 pacientov (99 rezistentní a 10 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 48 mesiacov. Medián trvania liečby dasatinibom bol 3,5 mesiacov, pričom dosiaľ bolo 12 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (hodnotený u 19 pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 68 %. Ďalšie výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 11.

#### Lymfoidná blastická fáza CML a Ph+ ALL

Otvorená, multicentrická štúdia s jednou skupinou sa vykonala s pacientmi v lymfoidnej blastической fáze CML alebo s Ph+ ALL, ktorí boli rezistentní alebo intolerantní na predošlú liečbu imatinibom. Dasatinib 70 mg dvakrát denne užívalo celkovo 48 pacientov v lymfoidnej blastической fáze CML (42 rezistentní a 6 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 28 mesiacov. Medián trvania liečby dasatinibom bol 3 mesiace s 2 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (všetkých 22 liečených pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 50 %. Okrem toho dasatinib 70 mg dvakrát denne užívalo 46 pacientov s Ph+ ALL (44 rezistentní a 2 intolerantní na imatinib). Medián času od stanovenia diagnózy po začiatok liečby bol 18 mesiacov. Medián trvania liečby dasatinibom bol 3 mesiace, pričom dosiaľ bolo 7 % pacientov liečených počas > 24 mesiacov. Pomer veľkej molekulárnej odpovede (všetkých 25 liečených pacientov s CCyR) po 24 mesiacoch bol 52 %. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 11. Za zmienku stojí, že veľká hematologická odpoveď (MaHR) bola dosiahnutá rýchlo (väčšinou do 35 dní od prvého podania dasatinibu u pacientov v lymfoidnej blastической fáze CML, a do 55 dní u pacientov s Ph+ ALL).

**Tabuľka 11: Účinnosť SPRYCELU vo fáze II klinických štúdií s jednou skupinou<sup>a</sup>**

|                                                      | <b>Chronická<br/>fáza<br/>(n= 387)</b> | <b>Akcelerovaná<br/>fáza<br/>(n= 174)</b> | <b>Myeloidná<br/>blastová fáza<br/>(n= 109)</b> | <b>Lymfoidná<br/>blastová fáza<br/>(n= 48)</b> | <b>Ph+ ALL<br/>(n= 46)</b> |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Pomer hematologickej odpovede<sup>b</sup> (%)</b> |                                        |                                           |                                                 |                                                |                            |
| MaHR (95% CI)                                        | n/a                                    | <b>64 % (57-72)</b>                       | <b>33 % (24-43)</b>                             | <b>35 % (22-51)</b>                            | <b>41 % (27-57)</b>        |
| CHR (95% CI)                                         | <b>91 % (88-94)</b>                    | 50 % (42-58)                              | 26 % (18-35)                                    | 29 % (17-44)                                   | 35 % (21-50)               |
| NEL (95% CI)                                         | n/a                                    | 14 % (10-21)                              | 7 % (3-14)                                      | 6 % (1-17)                                     | 7 % (1-18)                 |
| <b>Trvanie MaHR (%; Kaplan-Meierove odhady)</b>      |                                        |                                           |                                                 |                                                |                            |
| 1. rok                                               | n/a                                    | 79 % (71-87)                              | 71 % (55-87)                                    | 29 % (3-56)                                    | 32 % (8-56)                |
| 2. roky                                              | n/a                                    | 60 % (50-70)                              | 41 % (21-60)                                    | 10 % (0-28)                                    | 24 % (2-47)                |
| <b>Cytogenetická odpoveď<sup>c</sup> (%)</b>         |                                        |                                           |                                                 |                                                |                            |
| MCyR (95% CI)                                        | <b>62 % (57-67)</b>                    | 40 % (33-48)                              | 34 % (25-44)                                    | 52 % (37-67)                                   | 57 % (41-71)               |
| CCyR (95% CI)                                        | 54 % (48-59)                           | 33 % (26-41)                              | 27 % (19-36)                                    | 46 % (31-61)                                   | 54 % (39-69)               |
| <b>Prežívanie (%; Kaplan-Meierove odhady)</b>        |                                        |                                           |                                                 |                                                |                            |
| <b>Bez progresie</b>                                 |                                        |                                           |                                                 |                                                |                            |
| 1. rok                                               | 91 % (88-94)                           | 64 % (57-72)                              | 35 % (25-45)                                    | 14 % (3-25)                                    | 21 % (9-34)                |
| 2. roky                                              | 80 % (75-84)                           | 46 % (38-54)                              | 20 % (11-29)                                    | 5 % (0-13)                                     | 12 % (2-23)                |
| <b>Celkovo</b>                                       |                                        |                                           |                                                 |                                                |                            |
| 1. rok                                               | 97 % (95-99)                           | 83 % (77-89)                              | 48 % (38-59)                                    | 30 % (14-47)                                   | 35 % (20-51)               |
| 2. roky                                              | 94 % (91-97)                           | 72 % (64-79)                              | 38 % (27-50)                                    | 26 % (10-42)                                   | 31 % (16-47)               |

Údaje uvedené v tabuľke sú zo štúdií s užívanou úvodnou dávkou 70 mg dvakrát denne. Pozri časť 4.2 pre odporúčenie úvodnú dávku.

<sup>a</sup> Čísla v bold fonte sú výsledky primárneho koncového ukazovateľa.

<sup>b</sup> Kritéria hematologickej odpovede (všetky odpovede potvrdené po 4 týždňoch): Veľká hematologická odpoveď: (MaHR) = úplná hematologická odpoveď (CHR) + žiadna prítomnosť leukémie (NEL).

CHR (chronická CML): WBC ≤ zdravotníckeho zariadenia ULN, trombocyty < 450 000/mm<sup>3</sup>, bez blastov alebo promyelocytov v periférnej krvi, < 5% myelocytov plus metamyelocyty v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20% a žiadne extramedulárne postihnutie.

CHR (pokročilá CML/Ph+ ALL): WBC ≤ zdravotníckeho zariadenia ULN, ANC ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyty ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, bez blastov alebo promyelocytov v periférnej krvi, blasty kostnej drene ≤ 5%, < 5% myelocytov plus metamyelocyty v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20% a žiadne extramedulárne postihnutie.

NEL: rovnaké kritériá ako pre CHR ale ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> a < 1 000/mm<sup>3</sup>, alebo trombocyty ≥ 20 000/mm<sup>3</sup> a ≤ 100 000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Kritéria cytogenetickej odpovede: úplná (0 % Ph+ metafáza) alebo čiastočná (> 0 %-35 %). MCyR (0 %-35 %) kombinovaná úplná a čiastočná odpoveď.

n/a = neaplikovateľný; CI = interval spoľahlivosti; ULN = horný limit normálneho rozpätia.

Výsledok u pacientov s transplantáciou kostnej drene po liečbe dasatinibom nie je úplne zhodnotený.

### Klinické štúdie fázy III u pacientov s CML v chronickej, akcelerovanej alebo myeloidnej blastovej fáze a Ph+ ALL, ktorí boli rezistentní alebo netolerovali imatinib

Dve randomizované, otvorené štúdie sa vykonali na zhodnotenie účinnosti dasatinibu podávaného jedenkrát denne v porovnaní s dasatinibom podávaným dvakrát denne. Výsledky uvedené nižšie sú založené na minimálne 2-ročnom a 7-ročnom následnom sledovaní po začatí liečby dasatinibom.

#### *1. štúdia*

V štúdií s chronickou fázou CML bola MCyR primárnym koncovým ukazovateľom u pacientov rezistentných na imatinib. MCyR bola hlavným sekundárnym koncovým ukazovateľom pri celkovej dennej dávke u pacientov rezistentných na imatinib. Ďalšie sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali trvanie MCyR, PFS a celkového prežitia. Z celkového počtu 670 pacientov, z ktorých bolo 497 rezistentných na imatinib, boli pacienti v skupinách randomizovaní na dasatinib v dávke 100 mg jedenkrát denne, 140 mg jedenkrát denne, 50 mg dvakrát denne alebo 70 mg dvakrát denne. Medián trvania liečby všetkých pacientov stále liečených s minimálne 5-ročným následným sledovaním (n=205) bol 59 mesiacov (rozpätie 28-66 mesiacov). Medián trvania liečby všetkých pacientov po 7-ročnom následnom sledovaní bol 29,8 mesiaca (rozpätie < 1-92,9 mesiaca).

Účinnosť sa dosiahla vo všetkých skupinách liečených dasatinibom v dávkovacej schéme jedenkrát denne dokazujúc porovnateľnú účinnosť (nie horšiu) dávkovacej schémy dvakrát denne primárneho

koncového ukazovateľa účinnosti (rozdiel v MCyR 1,9 %, 95 % interval spoľahlivosti [-6,8 % - 10,6 %]); schéma dávkovania 100 mg jedenkrát denne však potvrdila zlepšenú bezpečnosť a znášanlivosť. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľkách 12 a 13.

**Tabuľka 12: Účinnosť SPRYCELU v štúdií fázy III optimalizácie dávky: rezistencia alebo intolerancia na imatinib chronická fáza CML (2-ročné výsledky)<sup>a</sup>**

|                                                                                             |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Všetci pacienti</b>                                                                      | <b>n=167</b>   |
| <b>Pacienti rezistentní na imatinib</b>                                                     | <b>n=124</b>   |
| <b>Pomer hematologickej odpovede<sup>b</sup> (%) (95% CI)</b>                               |                |
| CHR                                                                                         | 92 % (86 – 95) |
| <b>Cytogenetická odpoveď<sup>c</sup> (%) (95 % CI)</b>                                      |                |
| MCyR                                                                                        |                |
| Všetci pacienti                                                                             | 63 % (56-71)   |
| Pacienti rezistentní na imatinib                                                            | 59 % (50-68)   |
| CCyR                                                                                        |                |
| Všetci pacienti                                                                             | 50 % (42-58)   |
| Pacienti rezistentní na imatinib                                                            | 44 % (35-53)   |
| <b>Veľká molekulárna odpoveď u pacientov, ktorí dosiahli CCyR<sup>d</sup> (%) (95 % CI)</b> |                |
| Všetci pacienti                                                                             | 69 % (58-79)   |
| Pacienti rezistentní na imatinib                                                            | 72 % (58-83)   |

<sup>a</sup> Výsledky hlásené pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne.

<sup>b</sup> Kritéria hematologickej odpovede (všetky odpovede potvrdené po 4 týždňoch): Kompletná hematologická odpoveď (CHR) (chronická CML): WBC ≤ ULN zdravotníckeho zariadenia, trombocyty < 450,000/mm<sup>3</sup>TP, žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, <5 % myelocytov plus metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20 % a žiadne extramedulárne postihnutia.

<sup>c</sup> Kritéria cytogenetickej odpovede: úplná (0 % Ph+ metafáza) alebo čiastočná (> 0 %–35 %). MCyR (0 %–35 %) kombinácie s úplnými a čiastočnými odpoveďami.

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

**Tabuľka 13: Dlhodobá účinnosť SPRYCELU v 3. fáze štúdie optimalizácie dávky: rezistencia alebo intolerancia na imatinib pacienti s chronickou fázou CML<sup>a</sup>**

|                                                       | Minimálne obdobie následného sledovania |                |               |               |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|---------------|---------------|
|                                                       | 1 rok                                   | 2 roky         | 5 rokov       | 7 rokov       |
| <b>Veľká molekulárna odpoveď</b>                      |                                         |                |               |               |
| Všetci pacienti                                       | NA                                      | 37 % (57/154)  | 44 % (71/160) | 46 % (73/160) |
| Pacienti rezistentní na imatinib                      | NA                                      | 35 % (41/117)  | 42 % (50/120) | 43 % (51/120) |
| Pacienti intolerantní na imatinib                     | NA                                      | 43 % (16/37)   | 53 % (21/40)  | 55 % (22/40)  |
| <b>Prežívanie bez progresie ochorenia<sup>b</sup></b> |                                         |                |               |               |
| Všetci pacienti                                       | 90 % (86; 95)                           | 80 % (73; 87)  | 51 % (41; 60) | 42 % (33; 51) |
| Pacienti rezistentní na imatinib                      | 88 % (82; 94)                           | 77 % (68; 85)  | 49 % (39; 59) | 39 % (29; 49) |
| Pacienti intolerantní na imatinib                     | 97 % (92; 100)                          | 87 % (76; 99)  | 56 % (37; 76) | 51 % (32; 67) |
| <b>Celkové prežívanie</b>                             |                                         |                |               |               |
| Všetci pacienti                                       | 96 % (93; 99)                           | 91 % (86; 96)  | 78 % (72; 85) | 65 % (56; 72) |
| Pacienti rezistentní na imatinib                      | 94 % (90; 98)                           | 89 % (84; 95)  | 77 % (69; 85) | 63 % (53; 71) |
| Pacienti intolerantní na imatinib                     | 100 % (100; 100)                        | 95 % (88; 100) | 82 % (70; 94) | 70 % (52; 82) |

<sup>a</sup> Výsledky hlásené pri odporúčanej začiatkovej dávke 100 mg jedenkrát denne.

<sup>b</sup> Progresia bola definovaná ako zvýšenie počtu WBC, strata CHR alebo MCyR,  $\geq 30$  % zvýšenie v Ph+ metafáze, potvrdená AP/BP ochorenia alebo smrť. PFS bolo analyzované na princípe úmyslu liečiť (intent-to-treat) a pacienti boli následne sledovaní na udalosti vrátane dodatočnej liečby.

Na základe Kaplan-Meierových odhadov bol pomer pacientov liečených dasatinibom v dávke 100 mg jedenkrát denne, ktorí si udržali MCyR počas 18 mesiacov 93 % (95 % CI: [88%-98%]).

Účinnosť bola tiež hodnotená u pacientov, ktorí boli intolerantní na imatinib. V tejto populácii pacientov, ktorí užívali 100 mg jedenkrát denne bola MCyR dosiahnutá u 77 % a CCyR u 67 %.

## 2. štúdia

V štúdií s pokročilou fázou CML a Ph+ ALL bola MaHR primárnym koncovým ukazovateľom. Z celkových 611 pacientov, boli pacienti v skupinách randomizovaní dasatinibom buď v dávke 140 mg jedenkrát denne alebo 70 mg dvakrát denne. Medián trvania liečby bol priemerne 6 mesiacov (rozpätie 0,03 – 31 mesiacov).

Dávkovacia schéma jedenkrát denne poukázala porovnateľnú účinnosť (nie horšiu) s dávkovacou schémou dvakrát denne primárneho koncového ukazovateľa účinnosti (rozdiel v MaHR 0,8 %, 95 % interval spoľahlivosti [-7,1 % - 8,7 %]); dávkovacia schéma 140 mg jedenkrát denne však potvrdila zlepšenie bezpečnosti a znášanlivosti.

Pomery odpovede sú uvedené v tabuľke 14.

**Tabuľka 14: Účinnosť SPRYCELU v štúdií fázy III optimalizácie dávky: Pokročilá fáza CML a Ph+ ALL (2-ročné výsledky) <sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Výsledky hlásené pri odporúčanej začiatkovej dávke 140 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

<sup>b</sup> Kritéria hematologickej odpovede (všetky kritéria boli potvrdené po 4 týždňoch): Veľká hematologická odpoveď: (MaHR) = úplná hematologická odpoveď (CHR) + žiadna prítomnosť leukémie (NEL).

CHR: WBC ≤ ULN zdravotníckeho zariadenia, ANC ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyty < 100 000/mm<sup>3</sup>, žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, blasty v krvi a v kostnej dreni ≤ 5 %, < 5 % myelocyty plus metamyelocyty v periférnej krvi, bazofily v periférnej krvi < 20 % a žiadne extramedulárne postihnutia.

NEL: rovnaké kritériá ako pre CHR ale ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> a < 1 000/mm<sup>3</sup>, alebo trombocyty ≥ 20 000/mm<sup>3</sup> a ≤ 100 000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> MCyR kombinácie obidvoch úplnej (0 % Ph+ metafáza) a čiastočnej (> 0 % – 35 %) odpovede.

CI = interval spoľahlivosti ULN = horný limit normálneho rozpätia.

U pacientov s akcelerovanou fázou CML liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne sa nedosiahol medián trvania MaHR a medián celkového prežívania a medián PFS bol 25 mesiacov.

U pacientov s myeloidnou blastovou fázou CML liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne bol medián trvania MaHR 8 mesiacov, medián PFS bol 4 mesiace a medián celkového prežívania bol 8 mesiacov. U pacientov s lymfoidnou blastovou fázou CML liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne bol medián trvania MaHR 5 mesiacov, medián PFS bol 5 mesiacov a medián celkového prežívania bol 11 mesiacov.

Medián trvania MaHR u pacientov s Ph+ALL liečených s dávkovacím režimom 140 mg jedenkrát denne bol 5 mesiacov, medián PFS bol 4 mesiace a medián celkového prežívania bol 7 mesiacov.

#### Pediatrická populácia

##### Pediatrickí pacienti s CML

Zo 130 pacientov s chronickou fázou CML (CML-CP) liečených v dvoch pediatrických štúdiách, otvorené, nerandomizované klinické skúšanie s nastavovaním dávky I. fáza a otvorené, nerandomizované klinické skúšanie II. fáza, bolo 84 pacientov (výhradne z klinického skúšania II. fázy) novo diagnostikovaných s CML-CP a 46 pacientov (17 z klinického skúšania I. fázy a 29 z klinického skúšania II. fázy) bolo rezistentných alebo intolerantných na predchádzajúcu liečbu imatinibom. Deväťdesiat sedem zo 130 pediatrických pacientov s CML-CP sa liečilo SPRYCELOM tabletami v dávke 60 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne (maximálna dávka 100 mg jedenkrát denne u pacientov s vysokým BSA). Pacienti sa liečili až do progresie ochorenia alebo do neakcetovateľnej toxicity.

Kľúčové koncové ukazovatele účinnosti boli: kompletná cytogenetická odpoveď (CCyR), veľká cytogenetická odpoveď (MCyR) a veľká molekulárna odpoveď (MMR). Výsledky sú uvedené v tabuľke 15.

**Tabuľka 15: Účinnosť SPRYCELU u pediatrických pacientov s CML-CP****Kumulatívna odpoveď v priebehu času s obdobím minimálneho následného sledovania**

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

<sup>a</sup> Pacienti z pediatickej štúdie II. fázy s novo diagnostikovanou CML-CP, ktorí užívali perorálnu tabletovú formu<sup>b</sup> Pacienti z pediatických štúdií I. fázy a II. fázy rezistentní alebo intolerantní na imatinib s CML-CP, ktorí užívali perorálnu tabletovú formu

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

V pediatickej štúdii II. fázy bola u pacientov, ktorí užívali tabletovú formu odhadnutá 24-mesačná miera PFS u 51 pacientov s novo diagnostikovanou CML-CP 94,0 % (82,6; 98,0) a 81,7 % (61,4; 92,0) u 29 pacientov s CML-CP s rezistenciou/intoleranciou na imatinib. Po 24 mesiacoch následného sledovania bolo OS u novo diagnostikovaných pacientov 100 % a 96,6 % u pacientov rezistentných alebo intolerantných na imatinib.

V pediatickej štúdii II. fázy progredoval do blastovej fázy CML 1 novo diagnostikovaný pacient a 2 pacienti rezistentní alebo intolerantní na imatinib.

33 novo diagnostikovaných pediatrických pacientov s CML-CP dostalo SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu v dávke 72 mg/m<sup>2</sup>. Táto dávka predstavuje o 30 % nižšiu expozíciu v porovnaní s odporúčanou dávkou (pozri časť 5.2). U týchto pacientov po 12 mesiacoch CCyR a MMR bolo CCyR: 87,9 % [95 % CI: (71,8-96,6)] a MMR: 45,5 % [95 % CI: (28,1-63,6)].

U pediatrických pacientov s CML-CP, liečených dasatinibom, predtým exponovaných imatinibu, boli na konci liečby detegované mutácie: T315A, E255K a F317L. E255K a F317L však boli detegované aj pred liečbou. Na konci liečby neboli detegované žiadne mutácie u novo diagnostikovaných pacientov s CML-CP.

### Pediatrickí pacienti s ALL

Účinnosť SPRYCELU v kombinácii s chemoterapiou sa hodnotila v pivotnej štúdii s pediatrickými pacientmi s novo diagnostikovanou ALL s Ph+ počas jedného roka.

V tejto multicentrickej, historicky kontrolovanej štúdii II. fázy s dasatinibom pridaným k štandardnej chemoterapii u 106 pediatrických pacientov s novo diagnostikovanou ALL s Ph+, z nich 104 pacienti mali potvrdenú ALL s Ph+, dostalo dasatinib v dennej dávke 60 mg/m<sup>2</sup> s nepretržitou schémou podávania až do 24 mesiacov v kombinácii s chemoterapiou. Osemdesiatdva pacientov dostalo výlučne tablety dasatinibu a 24 pacientov dostalo dasatinib prášok na perorálnu suspenziu minimálne jedenkrát, 8 z nich dostalo výlučne dasatinib prášok na perorálnu suspenziu. Základný režim chemoterapie bol rovnaký ako sa použil v skúšaní AIEOP-BFM ALL 2000 (protokol chemoterapeutického štandardu chemoterapie s viacerými látkami). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo 3-ročné prežívanie bez udalosti (EFS), ktoré bolo 65,5 % (55,5; 73,7).

Miera minimálnej reziduálnej choroby (MRD, minimal residual disease) negativity hodnotená pomocou prestavby Ig/TCR bola na konci konsolidácie 71,7 % u všetkých liečených pacientov. Ak sa táto miera zakladala na 85 pacientoch s hodnotiteľnými posudkami Ig/TCR, odhad bol 89,4 %. Miery MRD negativity na konci indukcie a konsolidácie podľa meraní pomocou prietokovej cytometrie boli 66,0 % a 84,0 %, v uvedenom poradí.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika dasatinibu sa hodnotila u 229 dospelých zdravých jedincov a u 84 pacientov.

### Absorpcia

Dasatinib sa u pacientov po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva, pričom maximálne koncentrácie sa dosiahnu medzi 0,5 – 3 hodinami. Po perorálnom podaní je vzostup priemernej expozície (AUC<sub>τ</sub>) približne úmerný prírastku dávky v celom rozmedzí dávok od 25 mg do 120 mg dvakrát denne. U pacientov je celkový priemerný konečný polčas dasatinibu približne 5 – 6 hodín.

Údaje od zdravých jedincov, ktorým sa podala jednorazová 100 mg dávka dasatinibu po 30 minútach po jedle s vysokým obsahom tuku, poukázali na 14 % zvýšenie priemernej hodnoty AUC dasatinibu. Požitie jedla s nízkym obsahom tuku 30 minút pred užitím dasatinibu viedlo k 21 % zvýšeniu priemernej hodnoty AUC dasatinibu. Pozorované vplyvy jedla nepredstavujú klinicky významné zmeny v expozícii. Variability expozície dasatinibu je vyššia v stavoch nalačno (47 % CV) v porovnaní so stavmi s nízkotučným jedlom (39 % CV) a jedlom s vysokým obsahom tuku (32 % CV).

Na základe PK analýzy populácie pacientov, je za odhadovanú variabilitu expozície dasatinibu zodpovedná hlavne variabilita biologickej dostupnosti (44 % CV) medzi jednotlivými udalosťami a v menšej miere je zodpovedná variabilita biologickej dostupnosti medzi jednotlivcami a variabilita klírensu medzi jednotlivcami (30 % a 32 % CV, v uvedenom poradí). Neočakáva sa, že náhodná variabilita expozície medzi jednotlivými udalosťami ovplyvní kumulatívnu expozíciu a účinnosť alebo bezpečnosť.

### Distribúcia

U pacientov má dasatinib veľký zdanlivý distribučný objem (2 505 l), koeficient zmeny (CV% 93 %), čo svedčí o tom, že liek sa v rozsiahlej miere distribuuje v extravaskulárnom priestore. Pri klinicky významných koncentráciách dasatinibu bola väzba na plazmatické bielkoviny približne 96 % na základe *in vitro* experimentov.

### Biotransformácia

Dasatinib sa u ľudí v rozsiahlej miere metabolizuje, pričom do tvorby metabolitov sú zapojené viaceré enzýmy. U zdravých jedincov, ktorým bolo podaných 100 mg dasatinibu označeného [<sup>14</sup>C], predstavoval nezmenený dasatinib 29 % cirkulujúcej rádioaktivity v plazme. Plazmatická koncentrácia a *in vitro* meraná aktivita svedčia o tom, že nie je pravdepodobné, že metabolity dasatinibu majú významnú úlohu v pozorovanej farmakológii lieku. CYP3A4 je hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus dasatinibu.

### Eliminácia

Priemerný terminálny polčas dasatinibu je 3 hodiny až 5 hodín. Priemerný zdanlivý perorálny klírens je 363,8 l/hod. (CV% 81,3 %).

Prevláda vylučovanie stolicou, prevažne vo forme metabolitov. Po jednorazovej perorálnej dávke dasatinibu označeného [ $^{14}\text{C}$ ] sa približne 89 % dávky vylúčilo do 10 dní, pričom 4 % rádioaktivity sa zistilo v moči a 85 % rádioaktivity sa zistilo v stolici. Nezmenený dasatinib predstavoval 0,1 % dávky v moči a 19 % dávky v stolici, pričom zvyšok dávky bol vo forme metabolitov.

### Porucha funkcie pečene a obličiek

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku jednorazovej dávky dasatinibu bol hodnotený u 8 jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí užívali dávku 50 mg a u 5 jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí užívali dávku 20 mg v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými jedincami, ktorí užívali dávku 70 mg dasatinibu. Priemerné  $C_{\max}$  dasatinibu upravené na dávku 70 mg sa znížili o 47 % a AUC o 8 % u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. U jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene sa priemerné  $C_{\max}$  upravené na dávku 70 mg znížili o 43 % a AUC o 28 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dasatinib a jeho metabolity sú v minimálnej miere vylučované obličkami.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetika dasatinibu sa hodnotila u 104 pediatrických pacientov s leukémiou alebo solídnymi nádormi (72 dostalo tabletovú formu a 32 dostalo prášok na perorálnu suspenziu).

V pediatrickej farmakokinetickej štúdii, sa u 21 pacientov s CP-CML a u 16 pacientov s ALL s Ph+ zdá podobná expozícia dasatinibu normalizovanej dávky ( $C_{\text{avg}}$ ,  $C_{\text{min}}$  a  $C_{\text{max}}$ ).

Bioekvivalentná štúdia hodnotiaca prášok na perorálnu suspenziu a referenčnú tabletovú formu u 77 dospelých pacientov preukázala, že expozícia prášku na perorálnu suspenziu bola o 19 % nižšia ako expozícia u referenčných tabliet. Údaje koncentrácií u 32 pediatrických pacientov liečených práškom na perorálnu suspenziu v dávke 72 mg/m<sup>2</sup> boli skumulované s údajmi z tabliet na populačnú farmakokinetickú (PPK) analýzu, ktorá preukázala, že expozícia prášku na perorálnu suspenziu (podľa merania priemernej koncentrácie v rovnovážnom stave podľa času [ $C_{\text{avgss}}$ ]) pri dávke 72 mg/m<sup>2</sup> bola približne o 30 % nižšia ako expozícia pri tablete s dávkou 60 mg/m<sup>2</sup>. PPK simulácia na základe modelu predpokladala, že telesná hmotnosť odstupňuje odporúčanie na dávkovanie opísané pre prášok na perorálnu suspenziu v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností pre prášok na perorálnu suspenziu, očakáva sa, že poskytne podobnú expozíciu ako tableta v dávke 60 mg/m<sup>2</sup>. Tieto údaje sa majú zohľadniť, ak sa pacienti predstavujú z prášku na perorálnu suspenziu na tablety alebo opačne.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Profil predklinickej bezpečnosti dasatinibu sa hodnotil v sérii štúdií *in vitro* a *in vivo* na myšiach, potkanoch, opiciach a králikoch.

Primárna toxicita sa vyskytla v gastrointestinálnom, hematopoetickom a lymfoidnom systéme. Gastrointestinálna toxicita bola limitovaná dávkou u potkanov a opíc, keďže črevo bolo hlavným cieľovým orgánom. U potkanov boli minimálne až mierne poklesy v parametroch erytrocytov sprevádzané zmenami kostnej drene; u opíc sa podobné zmeny vyskytli s nižšou incidenciou. Lymfoidná toxicita u potkanov pozostávala z lymfoidnej deplécie lymfatických uzlín, sleziny a týmusu a zníženej hmotnosti lymfoidných orgánov. Zmeny v gastrointestinálnom, hematopoetickom a lymfoidnom systéme boli reverzibilné po ukončení liečby.

Obličkové zmeny u opíc liečených počas 9 mesiacov sa obmedzovali na zvýšenie prirodzenej mineralizácie v obličkách. Kožné krvácanie bolo pozorované v štúdii akútnej jednorazovej perorálnej dávky u opíc, ale nebolo pozorované v štúdiách opakovanej dávky ani u opíc ani u potkanov.

U potkanov dasatinib inhiboval agregáciu trombocytov *in vitro* a predĺžil čas krvácania z kutikuly *in vivo*, ale nevyvolal spontánne krvácanie.

Aktivita dasatinibu *in vitro* v teste hERG a teste na Purkyňových vláknach svedčí o možnom predĺžení repolarizácie srdcových komôr (QT interval). V štúdií s jednorazovou dávkou *in vivo* na opiciach, ktoré boli pri vedomí a sledované telemetricky, však neboli žiadne zmeny v QT intervale, ani v tvare vlny na EKG.

Dasatinib nebol mutagénny v testoch *in vitro* na bakteriálnych bunkách (Amesov test) a nebol genotoxický v teste *in vivo* na potkaních mikronukleoch. Dasatinib mal klastogénny účinok *in vitro* na deliace sa ovariálne bunky škrečka (CHO).

Dasatinib neovplyvnil obvyklú samčiu alebo samičiu fertilitu potkanov a včasnú štúdiu embryofetálneho vývoja, ale indukoval embryoletalitu v dávkach zodpovedajúcich klinickej expozícii u ľudí. V štúdiách embryofetálneho vývoja podobne spôsobil dasatinib embryoletalitu, ktorá bola spojená so zníženou veľkosťou vrhu u potkanov ako aj zmeny skeletu plodu u potkanov aj králikov. Tieto účinky sa vyskytovali pri dávkach, ktoré nespôsobovali toxické prejavy u matky naznačujúc, že dasatinib je selektívna toxická látka na reprodukciu od implementácie až počas celej organogenézy.

U myši vyvolal dasatinib imunosupresiu, ktorá súvisela s dávkou a bola účinne zvládnutá znížením dávky a/alebo zmenami dávkovacej schémy. Dasatinib mal fototoxický potenciál v teste fototoxicity *in vitro* zameranom na prenikanie neutrálnej červene do myších fibroblastov. Dasatinib sa považoval za nefototoxický *in vivo* po jednorazovom perorálnom podaní samičej bezchlpej myši v expozíciách zodpovedajúcich nanajvýš 3-násobnej expozícii u ľudí po podaní odporúčanej terapeutickej dávky (vychádzajúcej z AUC).

V dvojročnej štúdií karcinogenity sa potkanom podávali perorálne dávky dasatinibu 0,3; 1 a 3 mg/kg/deň. Najvyššia dávka viedla k plazmatickej hladine expozície (AUC) vo všeobecnosti ekvivalentnej expozícii u ľudí pri odporúčanom rozsahu úvodných dávok od 100 mg do 140 mg denne. Zistilo sa štatisticky významné zvýšenie celkovej incidence karcinómov skvamóznych buniek a papilómov v maternici a krčku maternice u samičiek s vysokou dávkou a adenóm prostaty u samcov s nízkou dávkou. Významnosť nálezov zo štúdie karcinogenity na potkanoch pre ľudí nie je známa.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sacharóza

karmelóza, sodná soľ

emulzia simetikónu

zložená z:

simetikón

makrogolsorbitantristearát

makrogolstearát

glyceroly,

metylcelulóza

xantánová guma

kyselina benzoová

kyselina sorbová

kyselina sírová

kyselina vínna

citronan sodný, bezvodý

benzoan sodný (E211)

oxid kremičitý, koloidný hydrofóbny

zmes bobulovej arómy [obsahujúca benzylalkohol, oxid siričitý (E220)]

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

### Zatvorená fľaška

3 roky.

### Po príprave

Perorálna suspenzia je stabilná počas 60 dní. Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C - 8°C).  
Neuchovávať v mrazničke.

Pripravená perorálna suspenzia zmiešaná s mliekom, jogurtom, jablkovým džúsom alebo jablkovým kompótom sa môže uchovávať pri alebo do 25°C až do 1 hodiny.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 C.

Podmienky na uchovávanie po príprave lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

120-ml fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom s obsahom 33 g prášku na perorálnu suspenziu.

Veľkosť balenia: 1 fľaška

Každé balenie obsahuje aj adaptér na fľašku na vloženie dávkovacej striekačky (PIBA) z polyetylénu s nízkou hustotou a 12-ml perorálnu dávkovaciu striekačku (telo striekačky z polypropylénu s piestom striekačky z polyetylénu s vysokou hustotou) v zatavenom plastovom vrecku.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu musí pripraviť lekárnik alebo kvalifikovaný zdravotnícky pracovník pred tým, ako ho vydá pacientovi. Prášok na perorálnu suspenziu obsahuje práškovú zmes s liečivom a pomocné látky, obsiahnuté vo fľaške na prípravu. Po príprave fľaška obsahuje 99 ml perorálnej suspenzie, z nich 90 ml je určených na dávkovanie a podávanie.

Pri manipulácii s práškom, ktorý sa neúmyselne vysypal z fľašky, sa na správnu likvidáciu odporúča použiť latexové alebo nitrilové rukavice, aby sa minimalizovalo riziko kožnej expozície.

### Pokyny na prípravu prášku na perorálnu suspenziu

SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu sa má pripraviť nasledovne:

Poznámka: Ak si musíte pripraviť viac ako jednu fľašku, najprv dokončíte prípravu jednej fľašky.

Pred začatím prípravy si umyte ruky. Tento postup sa má vykonať na čistom povrchu.

**1. krok:** Jemne poklepte dno každej fľašky (obsahujúcej 33 g SPRYCELU prášku na perorálnu suspenziu), aby sa prášok uvoľnil. Odstráňte detský bezpečnostný uzáver a fóliové tesnenie. Jednorazovo doplňte do fľašky 77,0 ml čistenej vody a uzáverom ju pevne zatvorte.

**2. krok:** Okamžite obráťte fľašku a silne premiešajte, nie kratšie ako 60 sekúnd, aby ste získali homogénnu suspenziu. Ak sú ešte vždy viditeľné zhluky, pokračujte v miešaní kým sa nerozpustia. Príprava týmto spôsobom vytvorí 90 ml (objemu na podávanie) SPRYCELU perorálnej suspenzie s koncentráciou 10 mg/ml.

**3. krok:** Odstráňte uzáver, do hrdla fľašky vložte adaptér na fľašku na vloženie dávkovacej striekačky (PIBA) a fľašku pevne zatvorte detským bezpečnostným uzáverom.

**4. krok:** Na štítok fľašky napíšte dátum expirácie pripravenej perorálnej suspenzie (dátum expirácie pripravenej perorálnej suspenzie je 60 dní od dátumu prípravy).

**5. krok:** Fľašku s vloženým PIBA, písomnou informáciou pre používateľa a perorálnou dávkovacou striekačkou v pôvodnom balení vydajte pacientovi alebo opatrovateľovi. Pacienta alebo opatrovateľa upozorníte, aby pred každým použitím fľašku intenzívne premiešali.

#### Pokyny na podávanie pre pacienta

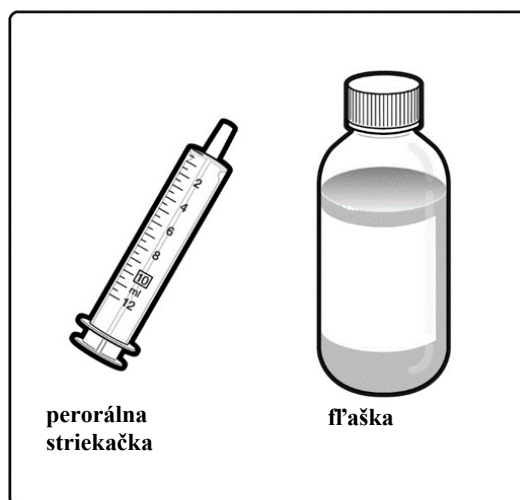
- SPRYCEL perorálnu suspenziu užívajte nalačno alebo po jedle.
- Pred každým použitím a po každom použití si umyte ruky.
- Pripravenú perorálnu suspenziu uchovávať v chladničke (2°C - 8°C). Neuchovávať v mrazničke.
- Skontrolujte celkovú predpísanú dávku a zistite počet mililitrov (ml), ktoré budete potrebovať.
- Ak je potrebné množstvo väčšie ako 11 ml, musí sa rozdeliť do 2 dávok podľa označenia v tabuľke 16.

**Tabuľka 16: Ako rozdeliť dávku perorálnej suspenzie, ktorá je väčšia ako 11 ml**

| Celková predpísaná dávka (ml) | Prvá dávka (ml) | Druhá dávka (ml) |
|-------------------------------|-----------------|------------------|
| 12                            | 6               | 6                |
| 13                            | 7               | 6                |
| 14                            | 7               | 7                |
| 15                            | 8               | 7                |
| 16                            | 8               | 8                |

Pred prípravou dávky SPRYCELU perorálnej suspenzie na podávanie pacientovi, majte pripravené nasledovné doplnky:

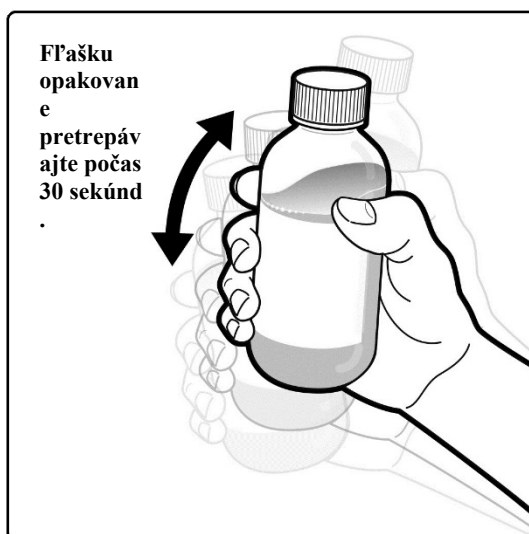
- Papierovú utierku
- 1 fľašku SPRYCELU perorálnej suspenzie s obsahom bielej až žltej nepriehľadnej suspenzie.
- 12-ml perorálnu striekačku dodávanú s fľaškou.
- Malú nádobu naplnenú vodou, ktorá sa použije na vypláchnutie striekačky.



Pozorne si pripravte SPRYCEL perorálnu suspenziu na podávanie, odmerajte si dávku a týmto spôsobom striekačku naplňte:

1. V zatvorenej fľaške premiešajte SPRYCEL perorálnu suspenziu pretrepávaním počas 30 sekúnd.

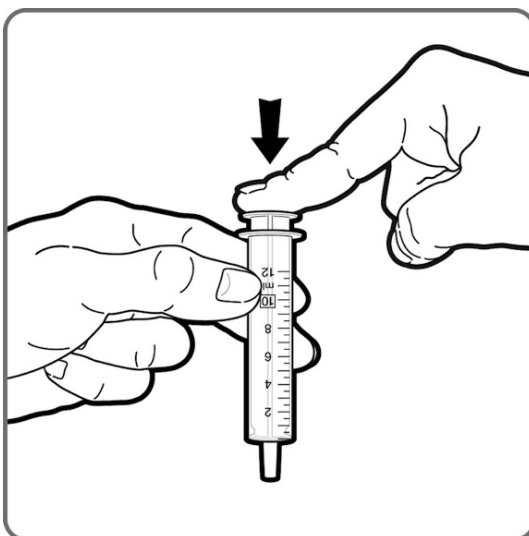
- Pred každým použitím ju dobre pretrepte.



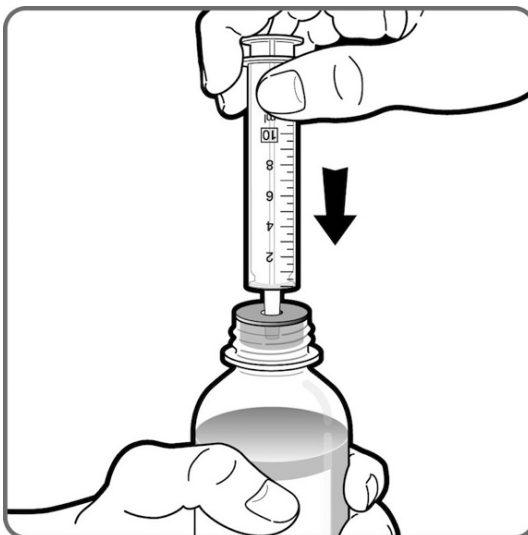
2. Z fľašky odstráňte uzáver. Uistite sa, že poskytnutý adaptér na fľaške na vloženie striekačky je pevne vo fľaške vsunutý.



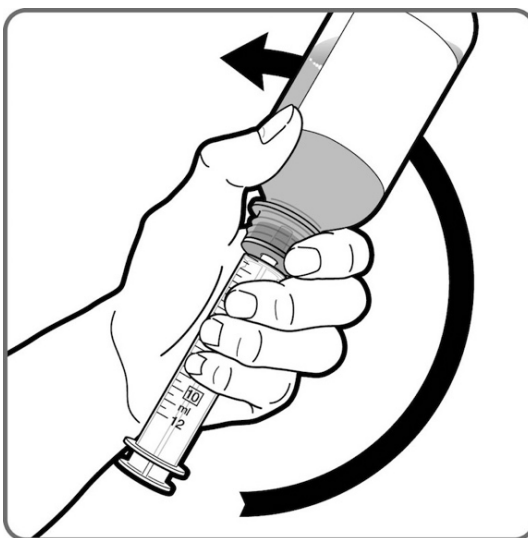
3. Predtým ako začnete, si pozrite mierky na časti striekačky, tak budete vidieť pokiaľ ju máte naplniť. Všimnite si, že značky na striekačke sú v ml. Nájdite označenie, ktoré zodpovedá dávke, ktorú predpísal lekár. Pred každým použitím sa uistite, že piest striekačky je zatlačený na dno tela striekačky.



4. Do fľašky vo zvislej polohe vložte pevne hrot striekačky do adaptéra na fľašku.

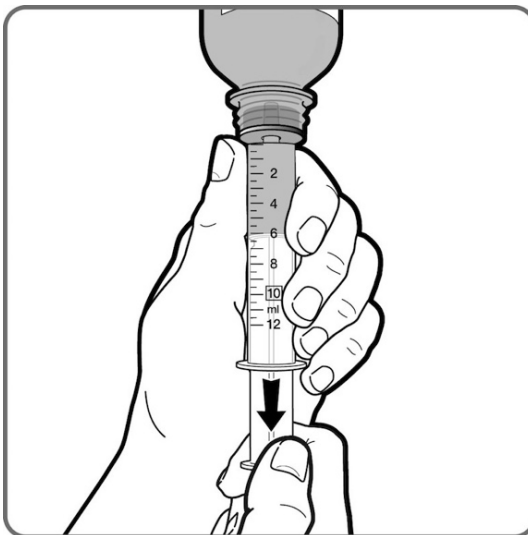


5. Pevne držte hrot striekačky vo fľaške, fľašku so striekačkou pretočte hore dnom.

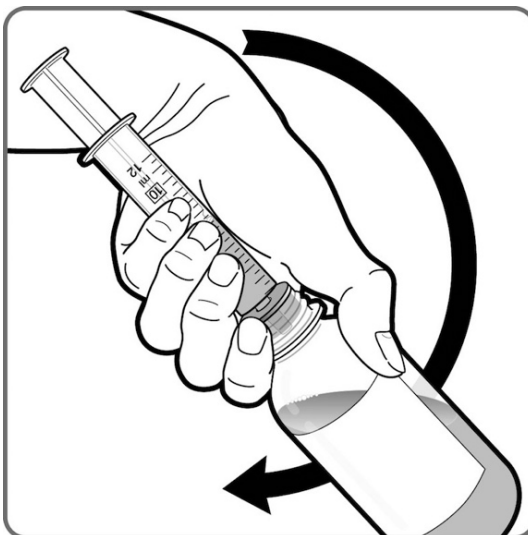


6. Pomaly natiahnite predpísané množstvo SPRYCELU perorálnej suspenzie vytáňovaním piestu striekačky, pokiaľ nedosiahnete označenie pre predpísanú dávku.

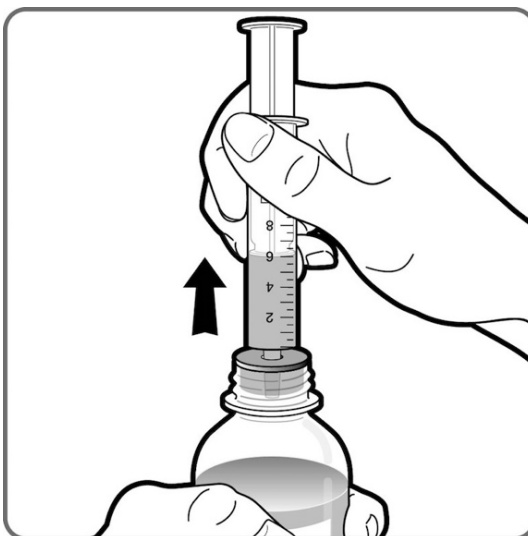
- Piest držte, aby sa zabránilo jeho pohybu. Môže sa vytvoriť vákuum, ktoré vtiahne piest späť do valca.
- Ak nie je možné získať dávku z jednej fľašky, na doplnenie celej predpísanej dávky použite druhú fľašku. Uistite sa, že bola druhá fľaška pred použitím pretrepaná.



7. Pevne držte hrot striekačky vo fľaške a fľašku so striekačkou pretočte späť do zvislej polohy.



8. Odstráňte striekačku z fľašky, buďte opatrný, aby ste nestlačili piest.



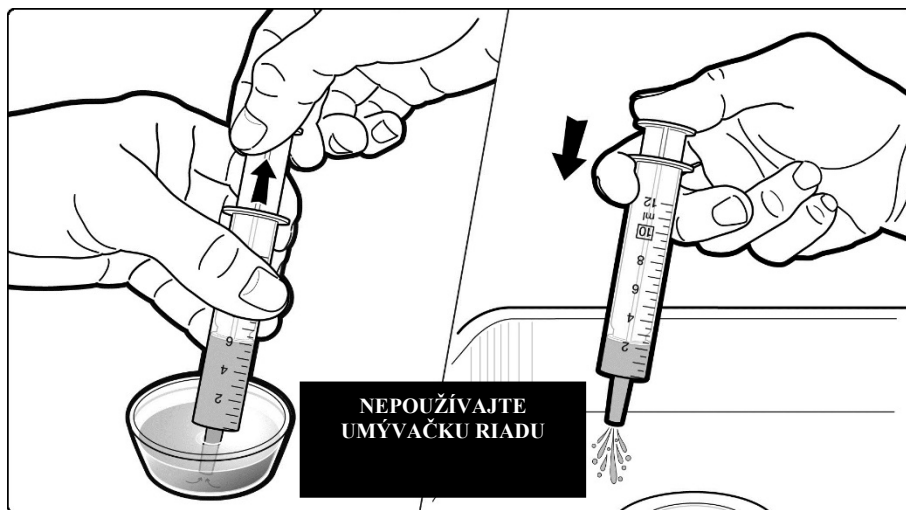
9. Pacientovi vo vzpriamenej polohe vložte do úst medzi vnútornú stranu úst a jazyk hrot striekačky. Pomaly stláčajte piest, až kým sa nepodá celá dávka.

- Skontrolujte, aby ste sa uistili, či pacient užil celú dávku.
- Ak je potrebná druhá dávka na doplnenie celkovej predpísanej dávky, zopakujte 3. až 10. krok.
- Uzáver vložte späť na fľašku a pevne zatvorte. Uchovávajte vo zvislej polohe.



10. Po každom použití umyte striekačku z vonkajšej a vnútornej strany vodou a nechajte ju usušiť na vzduchu, aby sa mohla opäť použiť nasledujúci deň.

- **Neumývajte v umývačke riadu.**



- **Striekačku neoddeľujte, aby sa zabránilo jej poškodeniu.**



11. Pokyny na likvidáciu nepoužitého lieku, striekačky a fľašky nájdete v písomnej informácii (pozri časť 5 „Ako uchovávať SPRYCEL“).

Po príprave sa má perorálna suspenzia podávať iba pomocou perorálnej dávkovacej striekačky dodávanej v každom balení. Detailnejšie pokyny na používanie si pozrite v písomnej informácii.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/06/363/016

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2006  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. júla 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

SPRYCEL filmom obalené tablety  
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Írsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

SPRYCEL 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu  
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories  
Unit 12 & 15, Distribution Centre  
Shannon Industrial Estate  
Shannon, Co. Clare, V14 DD39  
Írsko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **▪ Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **▪ Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATUĽA A ŠTÍTOK NA FEAŠI  
ŠKATUĽA S BLISTROVÝM BALENÍM**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 20 mg filmom obalené tablety  
dasatinib

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg dasatinibu (ako monohydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: obsahuje monohydrát laktózy.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 filmom obalených tabliet  
60 x 1 filmom obalená tableta  
~~60 filmom obalených tabliet~~

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/06/363/004 – 56 filmom obalených tabliet (blistre)  
EU/1/06/363/007 – 60 x 1 filmom obalená tableta (jednodávkové blistre)  
EU/1/06/363/001 – 60 filmom obalených tabliet (fľaša)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal:  
sprycel 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Vonkajší obal  
Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Vonkajší obal  
PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 20 mg tablety  
dasatinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

kalendárové balenie:

Pondelok

Utorok

Streda

Štvrtok

Piatok

Sobota

Nedeľa

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATULEA A ŠTÍTOK NA FEAŠI  
ŠKATULEA S BLISTROVÝM BALENÍM**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 50 mg filmom obalené tablety  
dasatinib

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg dasatinibu (ako monohydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: obsahuje monohydrát laktózy.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 filmom obalených tabliet  
60 x 1 filmom obalená tableta  
~~60 filmom obalených tabliet~~

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/06/363/005 – 56 filmom obalených tabliet (blistre)  
EU/1/06/363/008 – 60 x 1 filmom obalená tableta (jednodávkové blistre)  
EU/1/06/363/002 – 60 filmom obalených tabliet (fľaša)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal:  
sprycel 50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Vonkajší obal  
Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Vonkajší obal  
PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 50 mg tablety  
dasatinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

kalendárové balenie:

Pondelok

Utorok

Streda

Štvrtok

Piatok

Sobota

Nedeľa

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATUĽA A ŠTÍTOK NA FEAŠI  
ŠKATUĽA S BLISTROVÝM BALENÍM**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 70 mg filmom obalené tablety  
dasatinib

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 70 mg dasatinibu (ako monohydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Pomocné látky: obsahuje monohydrát laktózy.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 filmom obalených tabliet  
60 x 1 filmom obalená tableta  
~~60 filmom obalených tabliet~~

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/06/363/006 – 56 filmom obalených tabliet (blistre)  
EU/1/06/363/009 – 60 x 1 filmom obalená tableta (jednodávkové blistre)  
EU/1/06/363/003 – 60 filmom obalených tabliet (fľaša)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal:  
sprycel 70 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Vonkajší obal  
Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Vonkajší obal  
PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 70 mg tablety  
dasatinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

kalendárové balenie:

Pondelok

Utorok

Streda

Štvrtok

Piatok

Sobota

Nedeľa

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATULEA A ŠTÍTOK NA FEAŠI  
ŠKATULEA S BLISTROVÝM BALENÍM**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 80 mg filmom obalené tablety  
dasatinib

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg dasatinibu (ako monohydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK**

Pomocné látky: obsahuje monohydrát laktózy.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 x 1 filmom obalená tableta  
~~30 filmom obalených tabliet~~

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/06/363/013 – 30 x 1 filmom obalená tableta (jednodávkové blistre)  
EU/1/06/363/012 – 30 filmom obalených tabliet (fľaša)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal:  
sprycel 80 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Vonkajší obal  
Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Vonkajší obal  
PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 80 mg tablety  
dasatinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATUĽA A ŠTÍTOK NA FEAŠI  
ŠKATUĽA S BLISTROVÝM BALENÍM**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 100 mg filmom obalené tablety  
dasatinib

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg dasatinibu (ako monohydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: obsahuje monohydrát laktózy.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 x 1 filmom obalená tableta  
30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/06/363/011 – 30 x 1 filmom obalená tableta (jednodávkové blistre)  
EU/1/06/363/010 – 30 filmom obalených tabliet (fľaša)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal:  
sprycel 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Vonkajší obal  
Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Vonkajší obal  
PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 100 mg tablety  
dasatinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATULE A ŠTÍTOK NA FEAŠI  
ŠKATULE S BLISTROVÝM BALENÍM**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 140 mg filmom obalené tablety  
dasatinib

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 140 mg dasatinibu (ako monohydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: obsahuje monohydrát laktózy.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 x 1 filmom obalená tableta  
~~30 filmom obalených tabliet~~

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/06/363/015 – 30 x 1 filmom obalená tableta (jednodávkové blistre)  
EU/1/06/363/014 – 30 filmom obalených tabliet (fľaša)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal:  
sprycel 140 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Vonkajší obal  
Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Vonkajší obal  
PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 140 mg tablety  
dasatinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠKATULEKA A ŠTÍTOK NA FĽAŠKE**

**1. NÁZOV LIEKU**

SPRYCEL 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu  
dasatinib

**2. LIEČIVO**

Jedna fľaška prášku na perorálnu suspenziu obsahuje 990 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu).  
Po príprave obsahuje jedna fľaška 99 ml perorálnej suspenzie. Každý ml perorálnej suspenzie  
obsahuje 10 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: obsahuje sacharózu, sodík, benzoan sodný, kyselinu benzoovú, benzylalkohol a oxid  
siričitý (E220).

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na perorálnu suspenziu

Vonkajší obal:

1 fľaška s 33 g prášku

1 adaptér na fľašku

1 perorálna striekačka

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Po príprave na perorálne použitie.

Po príprave, pred každým použitím fľašku dobre pretrepte.

Použite perorálnu striekačku priloženú v balení.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Prášok: Uchovávať pri teplote do 25 C.

Po príprave: Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke. Všetku nepoužitú suspenziu zlikvidujte 60 dní po príprave.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/06/363/016

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal:  
sprycel 10 mg/ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Vonkajší obal:  
Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.      ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

Vonkajší obal:

PC

SN

NN

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**SPRYCEL 20 mg filmom obalené tablety**  
**SPRYCEL 50 mg filmom obalené tablety**  
**SPRYCEL 70 mg filmom obalené tablety**  
**SPRYCEL 80 mg filmom obalené tablety**  
**SPRYCEL 100 mg filmom obalené tablety**  
**SPRYCEL 140 mg filmom obalené tablety**  
dasatinib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

### **V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je SPRYCEL a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete SPRYCEL
3. Ako užívať SPRYCEL
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať SPRYCEL
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je SPRYCEL a na čo sa používa**

SPRYCEL obsahuje liečivo dasatinib. Tento liek sa používa na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku minimálne 1 roka s chronickou myeloidnou leukémiou (CML). Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky zvyčajne pomáhajú telu bojovať proti infekcii. U ľudí s CML sa biele krvinky označované ako granulocyty začnú nekontrolovane množiť. SPRYCEL bráni množeniu týchto leukemických buniek.

SPRYCEL sa používa aj na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku minimálne 1 roka s akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) a dospelých v lymfoidnej blastической fáze CML, u ktorých neboli prospešné predošlé liečby. U ľudí s ALL sa biele krvinky označované ako lymfocyty príliš rýchlo množia a príliš dlho žijú. SPRYCEL bráni množeniu týchto leukemických buniek.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa toho, ako SPRYCEL účinkuje alebo prečo vám predpísali tento liek, opýtajte sa svojho lekára.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete SPRYCEL**

#### **Neužívajte SPRYCEL**

- ak ste **alergický** na dasatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Ak môžete byť alergický, poraďte sa so svojim lekárom.**

#### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať SPRYCEL, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- ak užívate **lieky na zriedenie krvi** alebo na zabránenie tvorby krvných zrazenín (Pozri „Iné lieky a SPRYCEL“)
- ak máte ťažkosti s pečeňou alebo srdcom, alebo ak ste tieto ťažkosti mali v minulosti
- ak začnete **mať dýchacie ťažkosti, bolesť na hrudníku alebo kašeľ** počas užívania SPRYCELU: môžu to byť prejavy zadržiavania tekutiny v pľúcach alebo v hrudníku (ktoré môžu byť častejšie u pacientov vo veku 65 rokov a starších) alebo prejavy z dôvodu zmien v krvných cievach zásobujúcich pľúca
- ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Dôvodom je, že SPRYCEL by mohol spôsobiť, že sa hepatitída B opäť aktivuje, čo môže byť v niektorých prípadoch smrteľné. Lekár bude pred začatím liečby pacientov pozorne sledovať na prejavy tejto infekcie.
- ak sa u vás vyskytne podliatina, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť, keď užívate SPRYCEL, kontaktujte svojho lekára. Môže to byť prejav poškodenia krvných ciev známy ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

Váš lekár bude pravidelne kontrolovať váš zdravotný stav, aby si overil, či má SPRYCEL požadovaný účinok. Počas užívania SPRYCELU vám budú pravidelne robiť aj krvné vyšetrenia.

### Deti a dospievajúci

Tento liek nepodávajte deťom mladším ako jeden rok. Existujú obmedzené skúsenosti s používaním SPRYCELU v tejto vekovej skupine. U detí užívajúcich SPRYCEL sa bude starostlivo sledovať rast kostí a vývoj.

### Iné lieky a SPRYCEL

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**.

SPRYCEL je spracovávaný hlavne v pečeni. Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok SPRYCELU, keď sa spolu používajú.

### Nasledovné lieky sa nesmú používať so SPRYCELOM:

- ketokonazol, itrakonazol – sú to **lieky proti plesniam**
- erytromycín, klaritromycín, telitromycín – sú to **antibiotiká**
- ritonavir – je to **protivírusový liek**
- fenytoín, karbamazepín, fenobarbital – sú to lieky na **epilepsiu**
- rifampicín – je to liek na **tuberkulózu**
- famotidín, omeprazol – sú to lieky, ktoré **bránia vylučovaniu žalúdočných kyselín**
- Ľubovník bodkovaný – rastlinný liek, ktorého výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, používaný na liečbu **depresie** a iných stavov (známy tiež ako *Hypericum perforatum*).

**Neužívajte** lieky, ktoré neutralizujú žalúdočné kyseliny (**antacidá**, ako sú hydroxid hlinitý alebo hydroxid horečnatý) **2 hodiny pred alebo 2 hodiny po užití SPRYCELU**.

**Povedzte svojmu lekárovi**, ak užívate lieky na zriedenie krvi alebo na zabránenie tvorby krvných zrazenín.

### SPRYCEL a jedlo a nápoje

SPRYCEL neužívajte s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom.

### Tehotenstvo a dojčenie

**Ak ste tehotná** alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**. **SPRYCEL sa má užívať počas tehotenstva** iba v nevyhnutných prípadoch. Váš lekár sa s vami porozpráva o možnom riziku užívania SPRYCELU počas tehotenstva.

Mužom aj ženám užívajúcim SPRYCEL sa odporúča, aby počas liečby používali účinnú antikoncepciu.

**Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi**. Prestaňte dojčiť pokiaľ užívate SPRYCEL.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, ako je závrat a rozmazané videnie, buďte zvlášť opatrný pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

### **SPRYCEL obsahuje laktózu**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať SPRYCEL**

SPRYCEL vám predpíše len lekár, ktorý má skúsenosti s liekmi používanými na liečbu leukémie. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. SPRYCEL sa predpisuje dospelým a deťom vo veku minimálne 1 roka.

**Odporúčaná začiatková dávka pre dospelých pacientov s chronickou fázou CML je 100 mg jedenkrát denne.**

**Odporúčaná začiatková dávka pre dospelých pacientov s akcelerovanou alebo blastovou krízou CML alebo Ph+ ALL je 140 mg jedenkrát denne.**

### **Dávkovanie pre deti s chronickou fázou CML alebo ALL s Ph+ je na základe telesnej hmotnosti.**

SPRYCEL sa podáva perorálne (ústami) jedenkrát denne buď vo forme SPRYCELU tabliet alebo SPRYCELU prášku na perorálnu suspenziu. Tablety SPRYCELU sa neodporúčajú pacientom vážiacim menej ako 10 kg. Prášok na perorálnu suspenziu sa má používať u pacientov vážiacich menej ako 10 kg a u pacientov, ktorí nemôžu prehĺtať tablety. K zmene dávkovania môže dôjsť pri zmene liekových foriem (napr. tablety a prášok na perorálnu suspenziu), preto si ich nemôže predstavovať z jednej formy na druhú.

Lekár určí správnu liekovú formu a dávku na základe vašej telesnej hmotnosti, akýchkoľvek vedľajších účinkov a odpovede na liečbu. Začiatková dávka SPRYCELU pre dieťa sa vypočíta na základe telesnej hmotnosti, podľa nižšie uvedeného:

| <b>Telesná hmotnosť (kg)<sup>a</sup></b> | <b>Denná dávka (mg)</b> |
|------------------------------------------|-------------------------|
| 10 až menej ako 20 kg                    | 40 mg                   |
| 20 až menej ako 30 kg                    | 60 mg                   |
| 30 až menej ako 45 kg                    | 70 mg                   |
| minimálne 45 kg                          | 100 mg                  |

<sup>a</sup> Tableta sa neodporúča deťom vážiacim menej ako 10 kg; u týchto pacientov sa má použiť prášok na perorálnu suspenziu.

Nie je žiadne odporúčanie na dávkovanie SPRYCELU u detí vo veku do 1 roka.

V závislosti od vašej reakcie na liečbu vám lekár môže odporučiť vyššiu alebo nižšiu dávku, alebo dokonca môže na krátky čas liečbu pozastaviť. Pri vyšších alebo nižších dávkach môže byť potrebné, aby ste užívali kombináciu tabliet rozdielnych síl.

**Tablety sa môžu dodávať v baleniach s kalendárnymi blistrami.** Sú to blistre, na ktorých sú označené dni týždňa. Sú na nich aj šípky ukazujúce ďalšiu tabletu, ktorá sa má užiť podľa vašej liečebnej schémy.

### **Ako užívať SPRYCEL**

**Tablety užívajte každý deň v rovnakom čase.** Tablety prehltajte vcelku. Nedrviť, nelámať alebo nežuť ich. Neužívajte rozpustené tablety. Nemôžete si byť istý, že dostanete správnu dávku, ak tablety rozdrvíte, polámete, požujete alebo rozpustíte. Tablety SPRYCELU sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

### Špeciálne opatrenia na zaobchádzanie so SPRYCELOM

Je nepravdepodobné, aby ste tablety SPRYCELU dostali zlomené. Ak sa tak stane, majú iné osoby ako pacient pri zaobchádzaní so SPRYCELOM použiť rukavice.

### Ako dlho užívať SPRYCEL

Užívajte SPRYCEL denne až dovtedy, kým vám lekár nepovie, aby ste ho prestali užívať. Užívajte SPRYCEL tak dlho, ako vám ho lekár bude predpisovať.

### Ak užijete viac SPRYCELU, ako máte

Ak náhodou užijete príliš veľa tabliet, **okamžite** to povedzte svojmu lekárovi. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

### Ak zabudnete užiť SPRYCEL

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Užite ďalšiu naplánovanú dávku vo zvyčajnom čase.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### Nasledovné prejavy môžu byť všetky príznakmi závažných vedľajších účinkov:

- ak máte bolesť na hrudníku, dýchacie ťažkosti, kašeľ a mdlobu
- ak u vás dôjde k **neočakávanému krvácaniu alebo vzniku krvných podliatin** bez toho, aby ste sa zranili
- ak spozorujete krv vo vašich zvratkoch, v stolici alebo v moči, alebo ak budete mať čiernu stolicu
- **ak máte prejavy infekcie**, ako je horúčka, silná zimnica
- ak dostanete horúčku, bolesť úst alebo hrdla, tvoria sa vám pľuzgiere alebo sa vám olupuje koža a/alebo sliznice

Ak spozorujete akýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, **okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi**.

### Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- **Infekcie** (vrátane bakteriálnych, vírusových a hubových)
- **Srdce a pľúca:** dýchavičnosť
- **Trávacie ťažkosti:** hnačka, pocit choroby (nevoľnosť alebo vracanie)
- **Koža, vlasy, oči, telo ako celok:** kožná vyrážka, horúčka, opuch v okolí tváre, rúk a nôh, bolesť hlavy, pocit únavy alebo slabosti, krvácanie
- **Bolesť:** bolesť vo svaloch (počas alebo po ukončení liečby), bolesť žalúdka (brucha)
- **Pri vyšetreniach sa môže zistiť:** nízky počet krvných doštičiek, nízky počet bielych krviniek (neutropénia), anémia (málokrvnosť), tekutina v okolí pľúc

### Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- **Infekcie:** zápal pľúc, infekcia spôsobená vírusom herpes (vrátane cytomegalovírusu - CMV), infekcia horných dýchacích ciest, závažná infekcia krvi alebo tkanív (vrátane menej častých prípadov so smrteľnými následkami)
- **Srdce a pľúca:** búšenie srdca, nepravidelný tep srdca, kongestívne zlyhanie srdca, zoslabnutý srdcový sval, vysoký krvný tlak, zvýšenie krvného tlaku v pľúcach, kašeľ
- **Trávacie ťažkosti:** poruchy chuti do jedla, porucha vnímania chuti, nadúvanie alebo rozťahnutie žalúdka (brucha), zápal hrubého čreva, zápcha, pálenie záhy, vredy v ústnej dutine, zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti, zápal sliznice žalúdka

- **Koža, vlasy, oči, telo ako celok:** pocit mravčenia, svrbenie, suchosť kože, akné, zápal kože, pretrvávajúci šum v ušiach, vypadávanie vlasov, nadmerné potenie, poruchy videnia (vrátane rozmazaného videnia a narušeného videnia), suchosť očí, krvná podliatina, depresia, nespavosť, návaly tepla, závrat, pomliaždenie (modriny), nechutenstvo, ospalosť, celkový opuch
- **Bolesť:** bolesť kĺbov, svalová slabosť, bolesť na hrudníku, bolesť v okolí rúk a nôh, zimnica, stuhnutosť svalov a kĺbov, svalový kŕč
- **Pri vyšetreniach sa môže zistiť:** tekutina v okolí srdca, tekutina v pľúcach, srdcová arytmia (porucha srdcového rytmu), neutropénia (znížený počet neutrofilov, druhu bielych krviniek) s horúčkou, krvácanie do tráviaceho traktu, vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi

#### **Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- **Srdce a pľúca:** srdcový záchvat (vrátane smrteľného následku), zápal osrdcovníka (fibrózy vak), nepravidelný srdcový rytmus, bolesť na hrudníku kvôli nedostatku krvi zásobujúcej srdce (angína), nízky krvný tlak, zúženie dýchacích ciest, ktoré môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním, astma, zvýšený krvný tlak v tepnách (krvných cievach) pľúc
- **Tráviace ťažkosti:** zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy), peptický vred (vred na sliznici žalúdka alebo dvanástnika), zápal tráviacej trubice, rozťahnutie žalúdka (nafúknuté brucho), trhlina v koži análneho kanála, ťažkosti pri prehĺtaní, zápal žľazy, nepriechodnosť žľazových ciest, gastro-ezofageálny reflux (stav, pri ktorom sa kyselina a iný obsah žalúdka vracia späť do hrdla)
- **Koža, vlasy, oči, telo ako celok:** alergická reakcia zahŕňajúca bolestivé, červené hrčky na koži (erythema nodosum), úzkosť, zmätenosť, zmeny nálady, znížená sexuálna túžba, mdloby, chvenie, zápal oka, ktorý spôsobuje sčervenenie a bolesť a kožné ochorenie charakterizované bolestivými, červenými dobre definovateľnými škvrnami s náhlym nástupom horúčky a zvýšením počtu bielych krviniek (neutrofilná dermatóza), strata sluchu, citlivosť na svetlo, porucha zraku, zvýšené slzenie oka, porucha sfarbenia kože, zápal tukového tkaniva pod kožou, vred na koži, pľuzgier na koži, porucha nechtov, poruchy vlasov, kožná reakcia ruka – noha, zlyhanie obličiek, časté močenie, zväčšenie prsníkov u mužov, porucha menštruácie, celková slabosť a nepohodlie, znížená funkcia štítnej žľazy, strácanie rovnováhy počas chodenia, osteonekróza (ochorenie zníženého prietoku krvi v kostiach, ktoré môže spôsobiť stratu kosti a odumretie kosti), artritída (zápal kĺbov), opuch kože kdekoľvek na tele
- **Bolesť:** zápal žily, ktorý môže spôsobiť sčervenenie, bolestivosť a opuch, zápal šľachy
- **Mozog:** strata pamäti
- **Pri vyšetreniach sa môže zistiť:** nezvyčajné výsledky krvných testov a možná zhoršená funkcia obličiek, spôsobená odpadovými látkami pri rozpade nádoru (syndróm z rozpadu nádoru), nízke hladiny albumínu v krvi, nízke hladiny lymfocytov (druh bielych krviniek) v krvi, vysoká hladina cholesterolu v krvi, opuch lymfatických uzlín, krvácanie do mozgu, nepravidelná elektrická aktivita srdca, zväčšené srdce, zápal pečene, bielkoviny v moči, zvýšená kreatínfosfokináza (enzým vyskytujúci sa hlavne v srdci, mozgu a kostrových svaloch), zvýšený troponín (enzým vyskytujúci sa hlavne v srdci a kostrových svaloch), zvýšená gama-glutamyltransferáza (enzým vyskytujúci sa hlavne v pečeni), mliečna tekutina okolo pľúc (chylotorax)

#### **Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)**

- **Srdce a pľúca:** zväčšenie pravej srdcovej komory, zápal srdcového svalu, súbor prejavov, ktorý je výsledkom zablokovania zásobovania srdcového svalu krvou (akútny koronárny syndróm), zastavenie srdca (zastavenie krvného toku zo srdca), ochorenie koronárnych (srdcových) tepien, zápal tkaniva pokrývajúceho srdce a pľúca, krvné zrazeniny, krvné zrazeniny v pľúcach
- **Tráviace ťažkosti:** strata životne dôležitých živín, ako sú bielkoviny z vášho tráviaceho traktu, nepriechodnosť čriev, análna fistula (nezvyčajná trhlina smerom od konečníka ku koži okolo konečníka), porucha funkcie obličiek, cukrovka
- **Koža, vlasy, oči, telo ako celok:** kŕče, zápal zrkovitého nervu, ktorý môže spôsobiť úplnú alebo čiastočnú stratu zraku, modro-fialové mramorovanie kože, nezvyčajne vysoká funkcia štítnej žľazy, zápal štítnej žľazy, ataxia (ochorenie súvisiace s nedostatočnou koordináciou svalov), ťažkosti s chodením, potrat, zápal krvných ciev v koži, fibróza kože (zmnoženie väziva v koži)
- **Mozog:** cievna mozgová príhoda, prechodná epizóda neurologickej poruchy spôsobená nedostatočným prietokom krvi, paralýza lícneho nervu, demencia

- **Imunitný systém:** závažná alergická reakcia
- **Svalovokostrové a spojivé tkanivo:** oneskorená fúzia (spojenie) zaoblených koncov, ktoré vytvárajú kĺby (epifýzy); spomalený alebo oneskorený rast

**Ostatné vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili s neznámou častotou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)**

- Zápal pľúc
- Krvácanie do žalúdka a čriev, ktoré môže spôsobiť smrť
- Rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia - opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene)
- Reakciu s horúčkou, pľuzgier na koži a tvorbu vredov na slizniciach
- Ochorenie obličiek s príznakmi zahŕňajúcimi opuch a neobvyklé výsledky laboratórnych testov, ako sú bielkoviny v moči a nízka hladina bielkovín v krvi.
- Poškodenie krvných ciev známe ako trombotická mikroangiopatia (TMA) vrátane zníženého počtu červených krviniek, zníženého počtu krvných doštičiek a tvorby krvných zrazenín.

Váš lekár bude počas vašej liečby robiť kontroly zamerané na niektoré z týchto vedľajších účinkov.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať SPRYCEL

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku fľaše, pretlačovacom balení alebo škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo SPRYCEL obsahuje

- Liečivo je dasatinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg alebo 140 mg dasatinibu (ako monohydrát).
- Ďalšie zložky sú:
  - *Jadro tablety:* monohydrát laktózy (pozri časť 2 „SPRYCEL obsahuje laktózu“); mikrokryštalická celulóza; sodná soľ kroskarmelózy, hydroxypropylcelulóza, magnéziumstearát
  - *Filmový obal tablety:* hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol 400

### Ako vyzerá SPRYCEL a obsah balenia

SPRYCEL 20 mg: filmom obalená tableta je biela až šedobiela, obojstranne vypuklá, okrúhla s označením “BMS” na jednej strane a “527” na druhej strane.

SPRYCEL 50 mg: filmom obalená tableta je biela až šedobiela, obojstranne vypuklá, oválna s označením “BMS” na jednej strane a “528” na druhej strane.

SPRYCEL 70 mg: filmom obalená tableta je biela až šedobiela, obojstranne vypuklá, okrúhla s označením “BMS” na jednej strane a “524” na druhej strane.

SPRYCEL 80 mg: filmom obalená tableta je biela až šedobiela, obojstranne vypuklá, trojhranná s označením “BMS 80” na jednej strane a “855” na druhej strane.

SPRYCEL 100 mg: filmom obalená tableta je biela až šedobiela, obojstranne vypuklá, oválna s označením “BMS 100” na jednej strane a “852” na druhej strane.

SPRYCEL 140 mg: filmom obalená tableta je biela až šedobiela, obojstranne vypuklá, okrúhla s označením “BMS 140” na jednej strane a “857” na druhej strane.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg alebo 70 mg filmom obalené tablety sú dostupné v škatuliach obsahujúcich 56 filmom obalených tabliet v 4 kalendárnych blistroch, každý obsahuje 14 filmom obalených tabliet a v škatuliach obsahujúcich 60 x 1 filmom obalených tabliet v pretlačovacích baleniach jednorazovej dávky. Tiež sú dostupné aj vo fľašiach s uzáverom bezpečným pred deťmi obsahujúcich 60 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg alebo 140 mg filmom obalené tablety sú dostupné v škatuliach obsahujúcich 30 x 1 filmom obalených tabliet v pretlačovacích baleniach jednorazovej dávky. Tiež sú dostupné aj vo fľašiach s uzáverom bezpečným pred deťmi obsahujúcich 30 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Írsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.emea.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

## Písomná informácia pre používateľa

### SPRYCEL 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu dasatinib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je SPRYCEL a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete SPRYCEL
3. Ako užívať SPRYCEL
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať SPRYCEL
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. ČO JE SPRYCEL A NA ČO SA POUŽÍVA

SPRYCEL obsahuje liečivo dasatinib. Tento liek sa používa na liečbu dospievajúcich a detí vo veku minimálne jedného roka s chronickou myeloidnou leukémiou (CML) a s akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+). Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky zvyčajne pomáhajú telu bojovať proti infekcii. U ľudí s CML sa biele krvinky označované ako granulocyty začínú nekontrolovane množiť. SPRYCEL bráni množeniu týchto leukemických buniek.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa toho, ako SPRYCEL účinkuje alebo prečo vám alebo vášmu dieťaťu predpísali tento liek, opýtajte sa svojho lekára.

#### 2. ČO POTREBUJETE VEDIEŤ PREDTÝM, AKO UŽIJETE SPRYCEL

##### Neužívajte SPRYCEL

- ak ste **alergický** na dasatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Ak môžete byť alergický alebo vaše dieťa môže byť alergické, poraďte sa so svojím lekárom.**

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať SPRYCEL, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- ak užívate **lieky na zriedenie krvi** alebo na zabránenie tvorby krvných zrazenín (Pozri „Iné lieky a SPRYCEL“)
- ak máte ťažkosti s pečeňou alebo srdcom, alebo ak ste tieto ťažkosti mali v minulosti
- ak začnete **mať dýchacie ťažkosti, bolesť na hrudníku alebo kašeľ** počas užívania SPRYCELU: môžu to byť prejavy zadržiavania tekutiny v pľúcach alebo v hrudníku (ktoré môžu byť častejšie u pacientov vo veku 65 rokov a starších) alebo prejavy z dôvodu zmien v krvných cievach zásobujúcich pľúca
- ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti môžete mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Dôvodom je, že SPRYCEL môže spôsobiť, že sa hepatitída B opäť aktivuje, čo môže byť v

niektorých prípadoch smrteľné. Lekár bude pred začatím liečby pacientov pozorne sledovať na prejavy tejto infekcie.

- ak sa u vás vyskytne podliatina, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť, keď užívate SPRYCEL, kontaktujte svojho lekára. Môže to byť prejav poškodenia krvných ciev známy ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

Váš lekár bude pravidelne kontrolovať váš zdravotný stav, aby si overil, či má SPRYCEL požadovaný účinok. Počas užívania SPRYCELU budú vám alebo vášmu dieťaťu pravidelne robiť aj krvné vyšetrenia.

### **Deti a dospievajúci**

Tento liek nepodávajú deťom mladším ako jeden rok.

U detí užívajúcich SPRYCEL sa bude starostlivo sledovať rast kostí a vývoj.

### **Iné lieky a SPRYCEL**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**.

SPRYCEL sa spracováva hlavne v pečeni. Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok SPRYCELU, ak sa užívajú spolu.

### **Nasledovné lieky sa nesmú používať so SPRYCELOM:**

- ketokonazol, itraconazol - sú to **lieky proti plesniam**
- erytromycín, klaritromycín, telitromycín - sú to **antibiotiká**
- ritonavir - je to **protivírusový liek**
- fenytoín, karbamazepín, fenobarbital - sú na liečbu **epilepsie**
- rifampicín - je na liečbu **tuberkulózy**
- famotidín, omeprazol - sú to lieky, ktoré **bránia vylučovaniu žalúdočných kyselín**
- Ľubovník bodkovaný - rastlinný liek, ktorého výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, používaný na liečbu **depresie** a iných stavov (známy tiež ako *Hypericum perforatum*).

**Neužívajte** lieky, ktoré neutralizujú žalúdočné kyseliny (**antacidá**, ako sú hydroxid hlinitý alebo hydroxid horečnatý) **2 hodiny pred alebo 2 hodiny po užití SPRYCELU**.

**Povedzte svojmu lekárovi**, ak užívate lieky na zriedenie krvi alebo na zabránenie tvorby krvných zrazenín.

### **SPRYCEL a jedlo a nápoje**

SPRYCEL neužívajte s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

**Ak ste tehotná** alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

**SPRYCEL sa má užívať počas tehotenstva**, ak to nie je jasne nevyhnuté. Váš lekár sa s vami porozpráva o možnom riziku užívania SPRYCELU počas tehotenstva.

Mužom aj ženám užívajúcim SPRYCEL sa odporúča, aby počas liečby používali účinnú antikoncepciu.

**Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi**. Prestaňte dojčiť pokiaľ užívate SPRYCEL.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, ako je závrat a rozmazané videnie, buďte zvlášť opatrný pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

### **SPRYCEL obsahuje sacharózu**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Jeden ml perorálnej suspenzie obsahuje 0,29 g sacharózy. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus (cukrovkou). Môže škodiť zubom.

#### **SPRYCEL obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje 2,1 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v ml SPRYCELU perorálnej suspenzie. Pri maximálnej dennej dávke 16 ml perorálnej suspenzie, to zodpovedá 1,7 % WHO (Svetová zdravotnícka organizácia) odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

#### **SPRYCEL obsahuje kyselinu benzoovú a benzoan sodný**

SPRYCEL obsahuje 0,25 mg kyseliny benzoovej v každom ml perorálnej suspenzie a 0,25 mg benzoanu sodného v každom ml perorálnej suspenzie.

Kyselina benzoová/sol' benzoanu môže zhoršiť novorodeneckú žltáčku (žltnutie kože a očí) (až do veku 4 týždňov).

#### **SPRYCEL obsahuje benzylalkohol**

SPRYCEL obsahuje 0,017 mg benzylalkoholu v každom ml perorálnej suspenzie.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Používanie SPRYCELU počas tehotenstva sa neodporúča. Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o radu, ak ste tehotná alebo dojčíte, pretože vo vašom tele sa môžu hromadiť veľké množstvá benzylalkoholu a

môžu spôsobiť vedľajšie účinky (nazývané „metabolická acidóza“).

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o radu ak máte ochorenie pečene alebo obličiek, pretože vo vašom tele sa môžu hromadiť veľké množstvá benzylalkoholu a

môžu spôsobiť vedľajšie účinky (nazývané „metabolická acidóza“).

#### **SPRYCEL obsahuje oxid siričitý (E220)**

Zriedkavo môže vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

### **3. Ako užívať SPRYCEL**

SPRYCEL vám predpíše len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou leukémie. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

**SPRYCEL perorálna suspenzia sa užíva jedenkrát denne.** Váš lekár určí správnu dávku na základe vašej telesnej hmotnosti. Začiatková dávka SPRYCELU sa vypočíta pomocou telesnej hmotnosti, podľa nižšie uvedeného:

| <b>Telesná hmotnosť (kg)</b> | <b>Denná dávka, ml (mg)</b> |
|------------------------------|-----------------------------|
| 5 až menej ako 10 kg         | 4 ml (40 mg)                |
| 10 až menej ako 20 kg        | 6 ml (60 mg)                |
| 20 až menej ako 30 kg        | 9 ml (90 mg)                |
| 30 až menej ako 45 kg        | 10,5 ml (105 mg)            |
| minimálne 45 kg              | 12 ml (120 mg)              |

SPRYCEL je dostupný aj vo forme tabliet na používanie u dospelých a detí vo veku od jedného roka a vážiace viac ako 10 kg. Prášok na perorálnu suspenziu sa má používať u pacientov vážiacich menej ako 10 kg a u pacientov, ktorí nemôžu prehĺtať tablety. K zmene dávkovania môže dôjsť pri zmene liekových foriem (napr. tablety a prášok na perorálnu suspenziu), preto si ich nemôže predstavovať z jednej formy na druhú. Lekár určí správnu liekovú formu a dávku na základe vašej telesnej hmotnosti, akýchkoľvek vedľajších účinkov a odpovede na liečbu.

Nie je žiadne odporúčanie na dávkovanie SPRYCELU u detí vo veku do 1 roka.

V závislosti od vašej reakcie na liečbu vám lekár môže odporučiť vyššiu alebo nižšiu dávku, alebo dokonca môže na krátky čas liečbu pozastaviť.

#### **Ako užívať SPRYCEL**

**Predtým, ako vám lekárnik alebo kvalifikovaný zdravotnícky pracovník vydá SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu, rozpustí ho (premieša za vzniku roztoku), aby vznikla SPRYCEL perorálna suspenzia.**

**SPRYCEL sa má užívať každý deň v rovnakom čase.** SPRYCEL sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. SPRYCEL perorálna suspenzia sa môže miešať s mliekom, jogurtom, jablkovým džúsom alebo jablkovým kompótom.

Pozri „Pokyny na podávanie pre pacientov“ na konci písomnej informácie na podávanie dávky SPRYCELU perorálnej suspenzie.

#### **Špeciálne opatrenia na zaobchádzanie so SPRYCELOM**

Ak iné osoby ako pacient zaobchádzajú so SPRYCELOM majú používať rukavice.

Tehotné alebo dojčiace ženy sa majú vyhýbať expozícii SPRYCELU prášku na perorálnu suspenziu.

#### **Ako dlho užívať SPRYCEL**

Užívajte SPRYCEL denne až dovtedy, kým vám lekár nepovie, aby ste ho prestali užívať. Užívajte SPRYCEL tak dlho, ako vám ho lekár bude predpisovať.

#### **Ak užijete viac SPRYCELU, ako máte**

Ak náhodou užijete príliš veľa SPRYCELU, **okamžite** to povedzte svojmu lekárovi. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

#### **Ak zabudnete užiť SPRYCEL**

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Užite ďalšiu naplánovanú dávku vo zvyčajnom čase.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

#### **Nasledovné prejavy môžu byť všetky príznakmi závažných vedľajších účinkov:**

- ak máte bolesť na hrudníku, dýchacie ťažkosti, kašeľ a mdlobu
- ak u vás dôjde k **neočakávanému krvácaniu alebo vzniku krvných podliatin** bez toho, aby ste sa zranili
- ak spozorujete krv vo vašich zvratkoch, v stolici alebo v moči, alebo ak budete mať čiernu stolicu
- **ak máte prejavy infekcie**, ako je horúčka, silná zimnica
- ak dostanete horúčku, bolesť úst alebo hrdla, tvoria sa vám pľuzgiere alebo sa vám olupuje koža a/alebo sliznice

Ak spozorujete akýkoľvek z vyššie uvedených prejavov, **okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi.**

#### **Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)**

- **Infekcie** (vrátane bakteriálnych, vírusových a hubových)
- **Srdce a pľúca:** dýchavičnosť
- Trávacie ťažkosti: hnačka, pocit choroby (nevoľnosť alebo vracanie)

- Koža, vlasy, oči, telo ako celok: kožná vyrážka, horúčka, opuch v okolí tváre, rúk a nôh, bolesť hlavy, pocit únavy alebo slabosti, krvácanie
- **Bolesť:** bolesť vo svaloch (počas alebo po ukončení liečby), bolesť žalúdka (brucha)
- **Pri vyšetreniach sa môže zistiť:** nízky počet krvných doštičiek, nízky počet bielych krviniek (neutropénia), anémia (málokrvnosť), tekutina v okolí pľúc

#### Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- **Infekcie:** zápal pľúc, infekcia spôsobená vírusom herpes (vrátane cytomegalovírusu - CMV), infekcia horných dýchacích ciest, závažná infekcia krvi alebo tkanív (vrátane menej častých prípadov so smrteľnými následkami)
- **Srdce a pľúca:** búšenie srdca, nepravidelný tep srdca, kongestívne zlyhanie srdca, zoslabnutý srdcový sval, vysoký krvný tlak, zvýšenie krvného tlaku v pľúcach, kašeľ
- **Trávacie ťažkosti:** poruchy chuti do jedla, porucha vnímania chuti, nadúvanie alebo rozťahnutie žalúdka (brucha), zápal hrubého čreva, zápcha, pálenie záhy, vredy v ústnej dutine, zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti, zápal sliznice žalúdka
- **Koža, vlasy, oči, telo ako celok:** pocit mravčenia na koži, svrbenie, suchosť kože, akné, zápal kože, pretrvávajúci šum v ušiach, vypadávanie vlasov, nadmerné potenie, poruchy videnia (vrátane rozmazaného videnia a narušeného videnia), suché oko, krvná podliatina, depresia, nespavosť, návaly tepla, závrat, pomliaždenie (modriny), nechutenstvo, ospalosť, celkový opuch
- **Bolesť:** bolesť v kĺboch, svalová slabosť, bolesť na hrudníku, bolesť v okolí rúk a nôh, zimnica, stuhnutosť svalov a kĺbov, svalový kŕč
- **Pri vyšetreniach sa môže zistiť:** tekutina v okolí srdca, tekutina v pľúcach, srdcová arytmia (porucha srdcového rytmu), neutropénia (znížený počet neutrofilov, druhu bielych krviniek) s horúčkou, krvácanie do tráviaceho traktu, vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi

#### Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- **Srdce a pľúca:** srdcový záchvat (vrátane smrteľného následku), zápal osrdcovníka (fibrózný vak), nepravidelný srdcový rytmus, bolesť na hrudníku kvôli nedostatku krvi zásobujúcej srdce (angína), nízky krvný tlak, zúženie dýchacích ciest, ktoré môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním, astma, zvýšený krvný tlak v tepnách (krvných cievach) pľúc
- **Trávacie ťažkosti:** zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy), peptický vred (vred na sliznici žalúdka alebo dvanástnika), zápal tráviacej trubice, rozťahnutie žalúdka (nafúknuté brucho), trhlina v koži análneho kanála, ťažkosti pri prehltnutí, zápal žľazy, nepriechodnosť žľazových ciest, gastro-ezofageálny reflux (stav, pri ktorom sa kyselina a iný obsah žalúdka vracia späť do hrdla)
- **Koža, vlasy, oči, telo ako celok:** alergická reakcia zahŕňajúca bolestivé, červené hrčky na koži (erythema nodosum), úzkosť, zmätenosť, zmeny nálady, znížená sexuálna túžba, mdloby, chvenie, zápal oka, ktorý spôsobuje sčervenenie a bolesť a kožné ochorenie charakterizované bolestivými, červenými dobre definovateľnými škvrnami s náhlym nástupom horúčky a zvýšením počtu bielych krviniek (neutrofilná dermatóza), strata sluchu, citlivosť na svetlo, porucha zraku, zvýšené slzenie oka, porucha sfarbenia kože, zápal tukového tkaniva pod kožou, vred na koži, pľuzgiere na koži, porucha nechťov, poruchy vlasov, kožná reakcia ruka – noha, zlyhanie obličiek, časté močenie, zväčšenie prsníkov u mužov, porucha menštruácie, celková slabosť a nepohodlie, znížená funkcia štítnej žľazy, strácanie rovnováhy počas chodenia, osteonekróza (ochorenie zníženého prietoku krvi v kostiach, ktoré môže spôsobiť stratu kosti a odumretie kosti), artritída (zápal kĺbov), opuch kože kdekoľvek na tele
- **Bolesť:** zápal žily, ktorý môže spôsobiť sčervenenie, bolestivosť a opuch, zápal šľachy
- **Mozog:** strata pamäti
- **Pri vyšetreniach sa môže zistiť:** nezvyčajné výsledky krvných testov a možná zhoršená funkcia obličiek, spôsobená odpadovými látkami pri rozpade nádoru (syndróm z rozpadu nádoru), nízke hladiny albumínu v krvi, nízke hladiny lymfocytov (druh bielych krviniek) v krvi, vysoká hladina cholesterolu v krvi, opuch lymfatických uzlín, krvácanie do mozgu, nepravidelná elektrická aktivita srdca, zväčšené srdce, zápal pečene, bielkoviny v moči, zvýšená kreatínfosfokináza (enzým vyskytujúci sa hlavne v srdci, mozgu a kostrových svaloch), zvýšený troponín (enzým vyskytujúci sa hlavne v srdci a kostrových svaloch), zvýšená gama-glutamyltransferáza (enzým vyskytujúci sa hlavne v pečeni), mliečna tekutina okolo pľúc (chylotorax)

### **Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 osôb)**

- **Srdce a pľúca:** zväčšenie pravej srdcovej komory, zápal srdcového svalu, súbor prejavov, ktorý je výsledkom zablokovania zásobovania srdcového svalu krvou (akútny koronárny syndróm), zastavenie srdca (zastavenie krvného toku zo srdca), ochorenie koronárnych (srdcových) tepien, zápal tkaniva pokrývajúceho srdce a pľúca, krvné zrazeniny, krvné zrazeniny v pľúcach
- **Trávacie ťažkosti:** strata životne dôležitých živín, ako sú bielkoviny z vášho tráviaceho traktu, nepriechodnosť čriev, análna fistula (nezvyčajná trhlina smerom od konečníka ku koži okolo konečníka), porucha funkcie obličiek, cukrovka
- **Koža, vlasy, oči, telo ako celok:** záchvaty, zápal zrkovitého nervu, ktorý môže spôsobiť úplnú alebo čiastočnú stratu zraku, modro-fialové mramorovanie kože, nezvyčajne vysoká funkcia štítnej žľazy, zápal štítnej žľazy, ataxia (ochorenie súvisiace s nedostatočnou koordináciou svalov), ťažkosti s chodením, potrat, zápal krvných ciev v koži, fibróza kože (zmnoženie väziva v koži)
- **Mozog:** cievna mozgová príhoda, prechodná epizóda neurologickej poruchy spôsobená nedostatočným prietokom krvi, paralýza líčeho nervu, demencia
- **Imunitný systém:** závažná alergická reakcia
- **Svalovokostrové a spojivové tkanivo:** oneskorená fúzia (spojenie) zaoblených koncov, ktoré vytvárajú kĺby (epifázy); spomalený alebo oneskorený rast

### **Ostatné vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili s neznámou častotou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)**

- Zápal pľúc
- Krvácanie do žalúdka a čriev, ktoré môže spôsobiť smrť
- Rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia - opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene)
- Reakcia s horúčkou, pľuzgier na koži a tvorba vredov na slizniciach
- Ochorenie obličiek s príznakmi zahŕňajúcimi opuch a neobvyklé výsledky laboratórnych testov, ako sú bielkoviny v moči a nízka hladina bielkovín v krvi.
- Poškodenie krvných ciev známe ako trombotická mikroangiopatia (TMA) vrátane zníženého počtu červených krviniek, zníženého počtu krvných doštičiek a tvorby krvných zrazenín.

Váš lekár bude počas liečby robiť kontroly zamerané na niektoré z týchto účinkov.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať SPRYCEL**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku fľašky a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

### Prášok

Uchováajte pri teplote do 25 °C.

### Po príprave

Uchováajte v chladničke pri teplote (2°C - 8°C). Neuchováajte v mrazničke. Všetku nepoužitú suspenziu zlikvidujte 60 dní po príprave.

Pripravená perorálna suspenzia zmiešaná s mliekom, jogurtom, jablkovým džúsom alebo jablkovým kompótom sa môže uchovávať pri alebo do 25°C až do 1 hodiny.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo SPRYCEL obsahuje**

- Liečivo je dasatinib. Jedna fľaška prášku na perorálnu suspenziu obsahuje 990 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu). Po príprave obsahuje jedna fľaška 99 ml perorálnej suspenzie. Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 10 mg dasatinibu (vo forme monohydrátu).
- Ďalšie zložky sú: sacharóza, karmelóza, sodná soľ, emulzia simetikónu (pozostávajúca zo simetikónu, makrogolsorbitantristearátu, makrogolstearátu, glycerolov,

metylcelulózy, xantánovej gumy, kyseliny benzoovej, kyseliny sorbovej, kyseliny sírovej), kyseliny vínnej, citrónanu sodného, bezvodého, benzoanu sodného (E211), oxidu kremičitého, koloidného hydrofóbneho, arómy bobulovej zmesi (obsahujúcej: benzylalkohol, oxid siričitý).

### **Ako vyzerá SPRYCEL a obsah balenia**

SPRYCEL sa dodáva ako biely až sivo-biely prášok na perorálnu suspenziu, z ktorého sa po príprave s vodou vytvorí biela až žltá nepriehľadná suspenzia.

Jedna 120 ml plastová fľaška (s detským bezpečnostným uzáverom) s obsahom 33 g prášku na perorálnu suspenziu.

Po príprave fľaška obsahuje 99 ml perorálnej suspenzie, z nich 90 ml je určených na dávkovanie a podávanie.

Každé balenie obsahuje aj adaptér na fľašku na vloženie dávkovacej striekačky (PIBA) a 12 ml perorálnu dávkovaciu striekačku v zatavenom plastovom vrecku.

Každá škatuľka obsahuje jednu fľašku.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories  
Unit 12 & 15, Distribution Centre  
Shannon Industrial Estate  
Shannon, Co. Clare, V14 DD39  
Írsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.emea.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

## Pokyny na podávanie pre pacienta

Tieto pokyny vám ukážu ako podať pacientovi dávku SPRYCELU perorálnej suspenzie. Po príprave lekárnikom alebo zdravotníckym pracovníkom sa má perorálna suspenzia podávať iba pomocou perorálnej dávkovacej striekačky dodávanej v každom balení. Váš lekár určí správnu dávku na základe vašej telesnej hmotnosti. Uistite sa, že ste si pred použitím perorálnej suspenzie prečítali tieto pokyny a porozumeli ste im.

### Čo potrebujete vedieť pred použitím tohto lieku

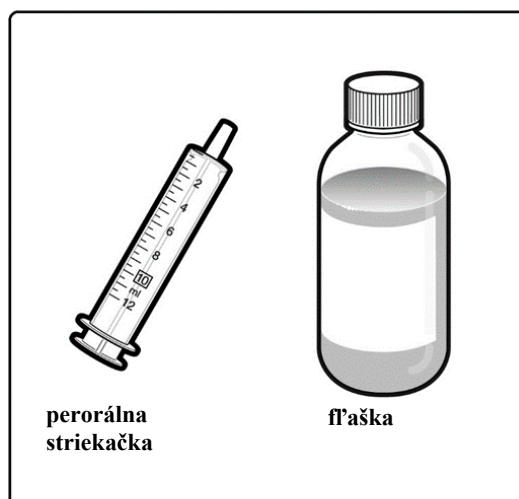
- SPRYCEL perorálnu suspenziu užívajte nalačno alebo po jedle.
- Pred každým použitím a po každom použití si umyte ruky.
- Pripravenú perorálnu suspenziu uchovávajte v chladničke (2°C - 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.
- Skontrolujte celkovú predpísanú dávku a zistite počet mililitrov (ml), ktoré budete potrebovať.
- Ak je potrebné množstvo väčšie ako 11 ml, musí sa rozdeliť do 2 dávok podľa nižšie uvedeného:

### Ako rozdeliť dávku, ktorá je väčšia ako 11 ml

| Celková predpísaná dávka (ml) | Prvá dávka (ml) | Druhá dávka (ml) |
|-------------------------------|-----------------|------------------|
| 12                            | 6               | 6                |
| 13                            | 7               | 6                |
| 14                            | 7               | 7                |
| 15                            | 8               | 7                |
| 16                            | 8               | 8                |

**Pred prípravou dávky SPRYCELU perorálnej suspenzie na podávanie pacientovi, majte pripravené nasledovné doplnky:**

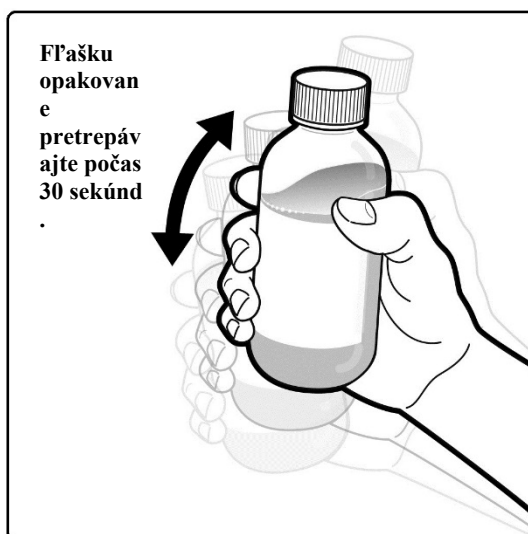
- Papierovú utierku
- 1 fľašku SPRYCELU perorálnej suspenzie s obsahom bielej až žltej nepriezračnej suspenzie.
- 12 ml perorálnu striekačku dodávanú s fľaškou.
- Malú nádobu naplnenú vodou, ktorá sa použije na vypláchnutie striekačky.



**Pozorne si pripravte SPRYCEL perorálnu suspenziu na podávanie, odmerajte si dávku a týmto spôsobom striekačku naplňte:**

1. V zatvorenej fľaške premiešajte SPRYCEL perorálnu suspenziu pretrepávaním počas 30 sekúnd.

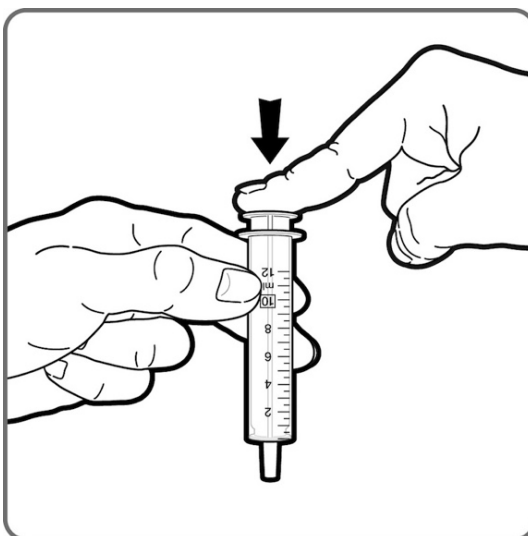
- Pred každým použitím ju dobre pretrepte.



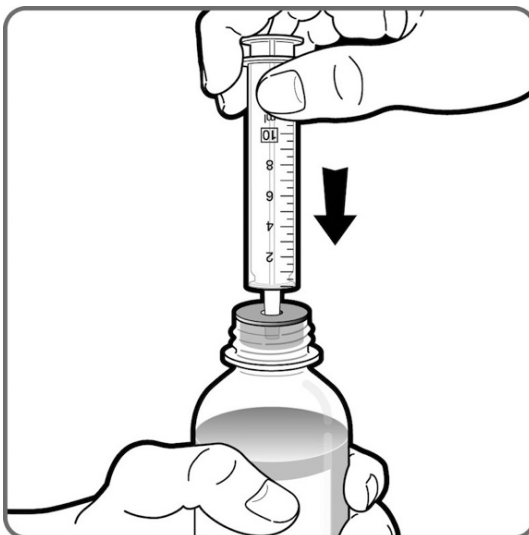
2. Z fľašky odstráňte uzáver. Uistite sa, že poskytnutý adaptér na fľaške na vloženie striekačky je pevne vo fľaške vsunutý.



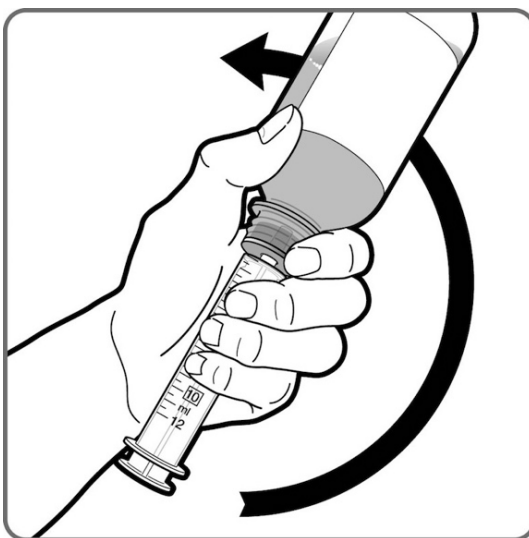
3. Predtým ako začnete, si pozrite mierky na časti striekačky, tak budete vidieť pokiaľ ju máte naplniť. Všimnite si, že značky na striekačke sú v ml. Nájdite označenie, ktoré zodpovedá dávke, ktorú predpísal lekár. Pred každým použitím sa uistite, že piest striekačky je zatlačený na dno tela striekačky.



4. Do fľašky vo zvislej polohe vložte pevne hrot striekačky do adaptéra na fľašku.

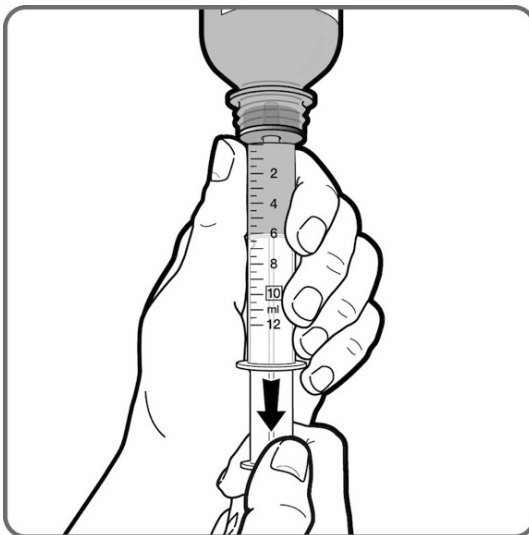


5. Pevne držte hrot striekačky vo fľaške, fľašku so striekačkou pretočte hore dnom.

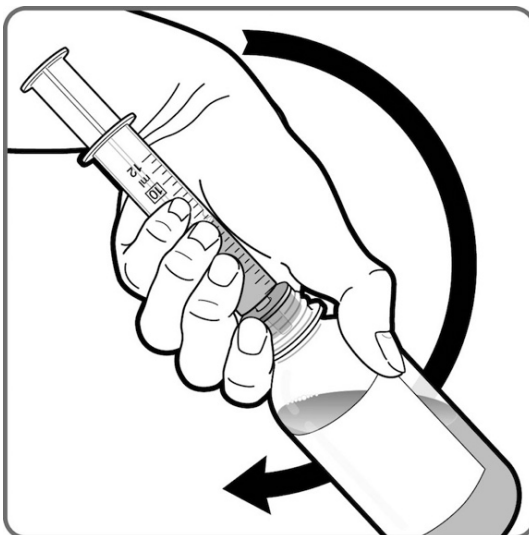


6. Pomaly natiahnite predpísané množstvo SPRYCELU perorálnej suspenzie vytáňovaním piestu striekačky, pokiaľ nedosiahnete označenie pre predpísanú dávku.

- Piest držte, aby sa zabránilo jeho pohybu. Môže sa vytvoriť vákuum, ktoré vtiahne piest späť do valca.
- Ak nie je možné získať dávku z jednej fľašky, na doplnenie celej predpísanej dávky použite druhú fľašku. Uistite sa, že bola druhá fľaška pred použitím pretrepaná.



7. Pevne držte hrot striekačky vo fľaške a fľašku so striekačkou pretočte späť do zvislej polohy.



8. Odstráňte striekačku z fľašky, buďte opatrný, aby ste nestlačili piest.



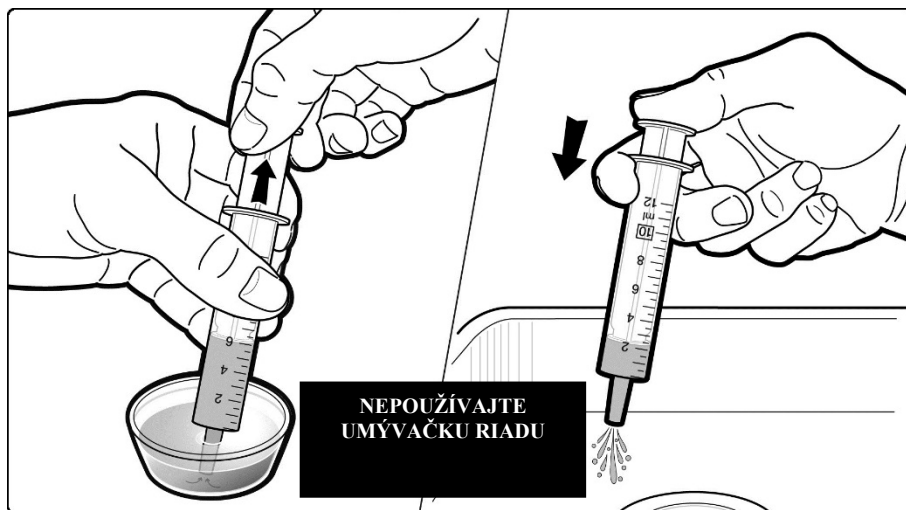
9. Pacientovi vo vzpriamenej polohe vložte do úst medzi vnútornú stranu úst a jazyk hrot striekačky. Pomaly stláčajte piest, až kým sa nepodá celá dávka.

- Skontrolujte, aby ste sa uistili, či pacient užil celú dávku.
- Ak je potrebná druhá dávka na doplnenie celkovej predpísanej dávky, zopakujte 3. až 10. krok.
- Uzáver vložte späť na fľašku a pevne zatvorte. Uchovávajte vo zvislej polohe.

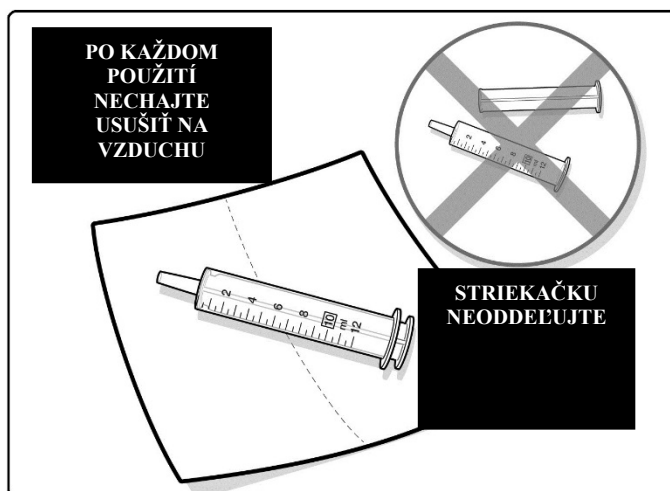


10. Po každom použití umyte striekačku z vonkajšej a vnútornej strany vodou a nechajte ju usušiť na vzduchu, aby sa mohla opäť použiť nasledujúci deň.

- Neumývajte v umývačke riadu.



- Striekačku neoddeľujte, aby sa zabránilo jej poškodeniu.



11. Pokyny na likvidáciu nepoužitého lieku, striekačky a fľašky nájdete v písomnej informácii (pozri časť 5 „Ako uchovávať SPRYCEL“).

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce prípravy alebo podávania dávky SPRYCELU perorálnej suspenzie, porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

#### Pokyny na prípravu prášku na perorálnu suspenziu

SPRYCEL prášok na perorálnu suspenziu sa má pripraviť nasledovne:

Poznámka: Ak si musíte pripraviť viac ako jednu fľašku, najprv dokončíte prípravu jednej fľašky. Pred začatím prípravy si umyte ruky. Tento postup sa má vykonať na čistom povrchu.

**1. krok:** Jemne poklepte dno každej fľašky (obsahujúcej 33 g SPRYCELU prášku na perorálnu suspenziu), aby sa prášok uvoľnil. Odstráňte detský bezpečnostný uzáver a fóliové tesnenie. Jednorazovo doplňte do fľašky 77,0 ml čistenej vody a uzáverom ju pevne zatvorte.

**2. krok:** Okamžite obráťte fľašku a silno premiešajte, nie kratšie ako 60 sekúnd, aby ste získali homogénnu suspenziu. Ak sú ešte vždy viditeľné zhluky, pokračujte v miešaní kým sa nerozpustia. Príprava týmto spôsobom vytvorí 90 ml (objemu na podávanie) SPRYCELU perorálnej suspenzie s koncentráciou 10 mg/ml.

**3. krok:** Odstráňte uzáver, do hrdla fľašky vložte adaptér na fľašku na vloženie dávkovacej striekačky (PIBA) a fľašku pevne zatvorte detským bezpečnostným uzáverom.

**4. krok:** Na štítok fľašky napíšte dátum expirácie pripravenej perorálnej suspenzie (dátum expirácie pripravenej perorálnej suspenzie je 60 dní od dátumu prípravy).

**5. krok:** Fľašku s vloženým PIBA, písomnou informáciou pre používateľa a perorálnou dávkovacou striekačkou v pôvodnom balení vydajte pacientovi alebo opatrovateľovi. Pacienta alebo opatrovateľa upozornite, aby pred každým použitím fľašku intenzívne premiešali.