

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 20 mg compresse rivestite con film
SPRYCEL 50 mg compresse rivestite con film
SPRYCEL 70 mg compresse rivestite con film
SPRYCEL 80 mg compresse rivestite con film
SPRYCEL 100 mg compresse rivestite con film
SPRYCEL 140 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SPRYCEL 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di dasatinib (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 27 mg di lattosio monoidrato.

SPRYCEL 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di dasatinib (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 67,5 mg di lattosio monoidrato.

SPRYCEL 70 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 70 mg di dasatinib (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 94,5 mg di lattosio monoidrato.

SPRYCEL 80 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di dasatinib (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 108 mg di lattosio monoidrato.

SPRYCEL 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di dasatinib (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 135,0 mg di lattosio monoidrato.

SPRYCEL 140 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 140 mg di dasatinib (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 189 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

SPRYCEL 20 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, da bianca a quasi bianca, biconvessa, rotonda con impresso "BMS" su un lato e "527" sull'altro lato.

SPRYCEL 50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, da bianca a quasi bianca, biconvessa, ovale con impresso "BMS" su un lato e "528" sull'altro lato.

SPRYCEL 70 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, da bianca a quasi bianca, biconvessa, rotonda con impresso "BMS" su un lato e "524" sull'altro lato.

SPRYCEL 80 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, da bianca a quasi bianca, biconvessa, triangolare con impresso "BMS 80" su un lato e "855" sull'altro lato.

SPRYCEL 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, da bianca a quasi bianca, biconvessa, ovale con impresso "BMS 100" su un lato e "852" sull'altro lato.

SPRYCEL 140 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, da bianca a quasi bianca, biconvessa, rotonda con impresso "BMS 140" su un lato e "857" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SPRYCEL è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica, di nuova diagnosi.
- leucemia mieloide cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib.
- leucemia linfoblastica acuta (LLA) Ph+ e LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.

SPRYCEL è indicato per il trattamento di pazienti pediatriche con:

- leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica di nuova diagnosi o LMC Ph+ in fase cronica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib.
- leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) di nuova diagnosi in combinazione con chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con leucemia.

Posologia

Pazienti adulti

La dose iniziale raccomandata per la LMC in fase cronica è di 100 mg di dasatinib una volta al giorno.

La dose iniziale raccomandata per la LMC in fase accelerata, in fase blastica mieloide o linfoide (fase avanzata) o per LLA Ph+ è di 140 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (LMC Ph+ in fase cronica e LLA Ph+)

Il dosaggio nei bambini e negli adolescenti è basato sul peso corporeo (vedere Tabella 1). Dasatinib è somministrato per via orale una volta al giorno sotto forma di SPRYCEL compresse rivestite con film o SPRYCEL polvere per sospensione orale (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di SPRYCEL polvere per sospensione orale). La dose deve essere ricalcolata ogni 3 mesi in funzione delle variazioni del peso corporeo o più spesso, se necessario. La compressa non è consigliata nei pazienti di peso inferiore a 10 kg; in questi pazienti deve essere utilizzata la polvere per sospensione orale. Si raccomanda l'incremento o la riduzione della dose sulla base della risposta e della tollerabilità del singolo paziente. Non vi è esperienza relativa al trattamento con SPRYCEL in bambini di età inferiore a 1 anno.

SPRYCEL compresse rivestite con film e SPRYCEL polvere per sospensione orale non sono bioequivalenti. I pazienti che sono in grado di deglutire le compresse e desiderano passare da SPRYCEL polvere per sospensione orale a SPRYCEL compresse o i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse e desiderano passare dalle compresse alla sospensione orale possono farlo, purché siano seguite correttamente le raccomandazioni posologiche per le singole formulazioni.

La dose iniziale giornaliera raccomandata di SPRYCEL compresse nei pazienti pediatrici è riportata nella Tabella 1.

Tabella 1: Posologia di SPRYCEL compresse nei pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica o LLA Ph+

Peso corporeo (kg)^a	Dose giornaliera (mg)
da 10 a < 20 kg	40 mg
da 20 a < 30 kg	60 mg
da 30 a < 45 kg	70 mg
almeno 45 kg	100 mg

^a La compressa non è consigliata nei pazienti di peso inferiore a 10 kg; in questi pazienti deve essere utilizzata la polvere per sospensione orale.

Durata del trattamento

Negli studi clinici, il trattamento con SPRYCEL negli adulti con LMC Ph+ in fase cronica, accelerata, LMC in fase blastica mieloide o linfoide (fase avanzata), o con LLA Ph+ e nei pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica è stato continuato fino alla progressione della malattia o fino a quando non è stato più tollerato dal paziente. L'effetto dell'interruzione del trattamento sull'andamento a lungo termine della malattia dopo il raggiungimento di una risposta citogenetica o molecolare [incluse una risposta citogenetica completa (CCyR), una risposta molecolare maggiore (MMR) e MR4.5] non è stato studiato.

Negli studi clinici, il trattamento con SPRYCEL in pazienti pediatrici con LLA Ph+ è stato somministrato continuativamente, associato a successivi blocchi di regime chemioterapico, per una durata massima di due anni. Nei pazienti che ricevono un successivo trapianto di cellule staminali, SPRYCEL può essere somministrato per un ulteriore anno dopo il trapianto.

Per ottenere la dose raccomandata, SPRYCEL è disponibile in compresse rivestite con film da 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg e 140 mg e in polvere per sospensione orale (10 mg/ml di sospensione dopo ricostituzione). Si raccomanda l'incremento o la riduzione della dose sulla base della risposta e della tollerabilità del paziente.

Aumento della dose

Negli studi clinici in pazienti adulti affetti da LMC e LLA Ph+, l'aumento della dose a 140 mg una volta al giorno (LMC in fase cronica) o a 180 mg una volta al giorno (LMC in fase avanzata o LLA Ph+) è stato permesso in caso di mancato ottenimento di una risposta ematologica o citogenetica alla dose iniziale raccomandata.

I seguenti aumenti della dose riportati nella Tabella 2 sono consigliati nei pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica che non raggiungono una risposta ematologica, citogenetica e molecolare nei timepoint raccomandati, in accordo alle attuali linee guida di trattamento, e che tollerano il trattamento.

Tabella 2: Aumento della dose nei pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica

Dose (dose massima giornaliera)		
	Dose iniziale	Incremento
Compresse	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

L'aumento della dose non è raccomandato per pazienti pediatrici con LLA Ph+, poiché SPRYCEL in questi pazienti è somministrato in combinazione con chemioterapia.

Adeguamento della dose in caso di reazioni avverse

Mielosoppressione

Negli studi clinici, la mielosoppressione è stata gestita con la sospensione, con la riduzione della dose o con l'interruzione della terapia. Sono state effettuate trasfusioni di piastrine ed emazie quando appropriato. Il fattore di crescita ematopoietico è stato utilizzato in pazienti con mielosoppressione resistente.

Le linee guida per le modifiche della dose negli adulti sono riassunte nella Tabella 3 e nei pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica nella Tabella 4. Le linee guida per i pazienti pediatrici con LLA Ph+ trattati in combinazione con chemioterapia sono riportate in un paragrafo separato che segue le tabelle.

Tabella 3: Aggiustamenti della dose in caso di neutropenia e trombocitopenia negli adulti

<p>Adulti con LMC in fase cronica (dose iniziale 100 mg una volta al giorno)</p>	<p>ANC < 0,5 x 10⁹/L e/o piastrine < 50 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Sospendere il trattamento fino a ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L e piastrine ≥ 50 x 10⁹/L. 2 Riprendere il trattamento alla dose iniziale di partenza. 3 Se le piastrine < 25 x 10⁹/L e/o in caso si ripresenti ANC < 0,5 x 10⁹/L per più di 7 giorni, ripetere quanto descritto al punto 1 e riprendere il trattamento con una dose ridotta di 80 mg una volta al giorno per il secondo episodio. Per il terzo episodio, ridurre ulteriormente la dose a 50 mg una volta al giorno (per pazienti con nuova diagnosi) o interrompere il trattamento (nei pazienti resistenti o intolleranti ad una precedente terapia comprendente imatinib).
<p>Adulti con LMC in fase accelerata e blastica e LLA Ph+ (dose iniziale 140 mg una volta al giorno)</p>	<p>ANC < 0,5 x 10⁹/L e/o piastrine < 10 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Controllare se la citopenia è correlata alla leucemia (aspirato o biopsia midollare). 2 Se la citopenia non è correlata alla leucemia, interrompere il trattamento fino a quando ANC ≥ 1,0 x 10⁹/L e le piastrine ≥ 20 x 10⁹/L e riprendere alla dose iniziale di partenza. 3 Se si verifica di nuovo la citopenia, ripetere quanto descritto al punto 1 e riprendere il trattamento alla dose ridotta di 100 mg una volta al giorno (secondo episodio) o di 80 mg una volta al giorno (terzo episodio). 4 Se la citopenia è correlata alla leucemia, considerare un aumento della dose a 180 mg una volta al giorno.

ANC: conta assoluta dei neutrofilii

Tabella 4: Aggiustamenti della dose in caso di neutropenia e trombocitopenia in pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica

	Dose (dose massima giornaliera)			
	Dose iniziale di partenza	Riduzione di un livello di dose	Riduzione di due livelli di dose	
1. Se la citopenia persiste per più di 3 settimane, controllare se la citopenia è correlata alla leucemia (aspirato o biopsia midollare).	Compresse	40 mg	20 mg	*
		60 mg	40 mg	20 mg
		70 mg	60 mg	50 mg
		100 mg	80 mg	70 mg
2. Se la citopenia non è correlata alla leucemia, interrompere il trattamento fino a quando ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$ e le piastrine $\geq 75 \times 10^9/L$ e riprendere alla dose iniziale di partenza o a una dose ridotta.				
3. Se si verifica di nuovo la citopenia, ripetere l'aspirato/la biopsia midollare e riprendere il trattamento a una dose ridotta.				

ANC: conta assoluta dei neutrofilii

*dose più bassa della compressa non disponibile

Nei pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica, in caso di recidiva di neutropenia o trombocitopenia di Grado ≥ 3 in corso di una risposta ematologica completa (CHR), SPRYCEL deve essere interrotto e può essere ripreso successivamente ad una dose ridotta. Riduzioni temporanee della dose per gradi intermedi di citopenia e di risposta alla malattia devono essere effettuate secondo necessità.

Per pazienti pediatrici con LLA Ph+, non è raccomandata la riduzione della dose in caso di tossicità ematologiche di Grado da 1 a 4. Se neutropenia e/o trombocitopenia determinano un ritardo del successivo blocco di trattamento di oltre 14 giorni, SPRYCEL deve essere interrotto e ripreso allo stesso livello di dosaggio una volta iniziato il successivo blocco di trattamento. Se la neutropenia e/o la trombocitopenia persistono e il successivo blocco di trattamento è ritardato di altri 7 giorni, deve essere eseguita una valutazione del midollo osseo per valutare la cellularità e la percentuale di blasti. Se la cellularità del midollo è $< 10\%$, il trattamento con SPRYCEL deve essere interrotto fino a ANC $> 500/\mu L$ ($0.5 \times 10^9/L$), momento in cui il trattamento può essere ripreso a piena dose. Se la cellularità del midollo è $> 10\%$, può essere presa in considerazione la ripresa del trattamento con SPRYCEL.

Reazioni avverse non ematologiche

Se si verifica una reazione avversa moderata non ematologica, di grado 2, con dasatinib, il trattamento deve essere sospeso fino a quando non si risolve la reazione avversa o non si ritorna a una condizione basale. Se questo è il primo episodio, il trattamento deve essere ripreso con la stessa dose e, se è una reazione avversa ricorrente, la dose deve essere ridotta. Se si verifica una reazione avversa non ematologica grave, grado 3 o 4, con dasatinib il trattamento deve essere sospeso fino a quando non si risolve la reazione avversa. In seguito, il trattamento può essere ripreso quando appropriato, con una dose ridotta, a seconda della gravità iniziale della reazione avversa. Per pazienti con LMC in fase cronica che hanno ricevuto 100 mg una volta al giorno, si raccomanda, se necessario, una riduzione della dose a 80 mg una volta al giorno con una ulteriore riduzione da 80 mg una volta al giorno a 50 mg una volta al giorno. In pazienti con LMC in fase avanzata o LLA Ph+ che hanno ricevuto 140 mg una volta al giorno, si raccomanda, se necessario, una riduzione della dose a 100 mg una volta al giorno con una ulteriore riduzione da 100 mg una volta al giorno a 50 mg una volta al giorno. In pazienti pediatrici affetti da LMC in fase cronica con reazioni avverse non ematologiche, devono

essere seguite le raccomandazioni per la riduzione della dose descritte sopra per le reazioni avverse ematologiche. In pazienti pediatriche affetti da LLA Ph+ con reazioni avverse non ematologiche, se necessario, deve essere seguito un livello di riduzione della dose, in accordo con le raccomandazioni relative alle reazioni avverse ematologiche descritte sopra.

Versamento della pleura

Se viene diagnosticato un versamento della pleura, il trattamento con dasatinib deve essere sospeso fino a quando il paziente è esaminato, asintomatico o è ritornato alla condizione basale. Se l'episodio non migliora entro una settimana circa, è necessario considerare un ciclo di diuretici o di corticosteroidi o ambedue contemporaneamente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Dopo la risoluzione del primo episodio, deve essere valutata la reintroduzione di dasatinib allo stesso livello di dosaggio. Dopo la risoluzione di un successivo episodio, dasatinib deve essere reintrodotta riducendo il dosaggio di un livello. Dopo la risoluzione di un episodio grave (grado 3 o 4), il trattamento può essere adeguatamente ripreso con una dose ridotta in base alla gravità iniziale della reazione avversa.

Riduzione della dose per uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 e di succo di pompelmo con SPRYCEL dovrebbe essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se possibile, deve essere selezionata una terapia concomitante alternativa con un potenziale di inibizione enzimatica nullo o minimo. Se SPRYCEL deve essere somministrato con un forte inibitore del CYP3A4, considerare una riduzione della dose a:

- 40 mg al giorno per pazienti che assumono SPRYCEL 140 mg compresse al giorno.
- 20 mg al giorno per pazienti che assumono SPRYCEL 100 mg compresse al giorno.
- 20 mg al giorno per pazienti che assumono SPRYCEL 70 mg compresse al giorno.

Per i pazienti che assumono SPRYCEL 60 mg o 40 mg al giorno, prendere in considerazione l'interruzione della dose di SPRYCEL finché l'inibitore del CYP3A4 non viene sospeso o il passaggio ad una dose inferiore con la polvere per la formulazione di sospensione orale (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per SPRYCEL polvere per sospensione orale). Consentire un periodo di washout di circa 1 settimana dopo l'interruzione dell'inibitore prima di reintegrare SPRYCEL.

Si stima che queste dosi ridotte di SPRYCEL regolino l'area sotto la curva (AUC) nell'intervallo osservato senza inibitori del CYP3A4; tuttavia, non sono disponibili i dati clinici con questi aggiustamenti di dose in pazienti che ricevono forti inibitori del CYP3A4. Se SPRYCEL non è tollerato dopo la riduzione della dose, o discontinuare il forte inibitore del CYP3A4 o interrompere SPRYCEL fino a quando l'inibitore non viene sospeso. Consentire un periodo di washout di circa 1 settimana dopo l'interruzione dell'inibitore prima che la dose di SPRYCEL sia aumentata.

Popolazioni speciali

Anziani

In questi pazienti non sono state osservate differenze farmacocinetiche correlate all'età clinicamente rilevanti. Non è necessaria una specifica raccomandazione di dose negli anziani.

Insufficienza epatica

Ai pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave può essere somministrata la dose di partenza raccomandata. Comunque, SPRYCEL deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

Non sono stati effettuati studi clinici con SPRYCEL in pazienti con funzione renale ridotta (dallo studio condotto in pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi sono stati esclusi i pazienti con concentrazione della creatinina sierica > 3 volte il limite superiore del range normale e dagli studi condotti in pazienti con LMC in fase cronica con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib sono stati esclusi pazienti con concentrazione della creatinina sierica > 1,5 volte il limite superiore del range normale). Poiché la clearance renale del dasatinib e dei suoi metaboliti è < 4%, non si prevede una diminuzione nella clearance corporea totale nei pazienti con insufficienza renale.

Modo di somministrazione

SPRYCEL deve essere somministrato per via orale.

Le compresse rivestite con film non devono essere frantumate, divise o masticate per assicurare la coerenza del dosaggio e ridurre al minimo il rischio di esposizione cutanea; devono essere deglutite intere. Le compresse rivestite con film non devono essere disciolte poiché l'esposizione in pazienti che ricevono una compressa disciolta è inferiore a quella dei pazienti che deglutiscono una compressa intera. SPRYCEL polvere per sospensione orale è anche disponibile per pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica e con LLA Ph+, e per pazienti adulti con LMC in fase cronica, che non sono in grado di deglutire le compresse.

SPRYCEL può essere assunto con o senza cibo e sempre al mattino o alla sera (vedere paragrafo 5.2).

SPRYCEL non deve essere assunto con pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Interazioni clinicamente rilevanti

Dasatinib è un substrato ed un inibitore del citocromo P450 (CYP) 3A4. Pertanto, c'è un potenziale rischio di interazione con altri medicinali somministrati contemporaneamente che sono metabolizzati principalmente da CYP3A4 o che ne modulano l'attività (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di dasatinib e di medicinali o sostanze che inibiscono fortemente l'attività di CYP3A4 (per es. ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, succo di pompelmo) può aumentare l'esposizione al dasatinib. Pertanto, in pazienti che ricevono dasatinib non è raccomandata la somministrazione contemporanea di un potente inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di dasatinib e di medicinali che inducono l'attività di CYP3A4 (per es. desametasone, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparazioni a base di piante medicinali contenenti *Hypericum perforatum*, anche noto come erba di San Giovanni) può ridurre significativamente l'esposizione al dasatinib, aumentando potenzialmente il rischio di fallimento terapeutico. Pertanto, in pazienti che ricevono dasatinib si deve scegliere la somministrazione contemporanea di medicinali alternativi con minore potenziale di induzione del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di dasatinib e di un substrato di CYP3A4 può aumentare l'esposizione al substrato stesso. Pertanto, si richiede cautela nel somministrare contemporaneamente dasatinib e substrati del CYP3A4 con ristretto indice terapeutico, quali astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozone, chinidina, bepridil o alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina) (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di dasatinib e di istamina-2 (H₂) antagonisti (per es. famotidina), di inibitori della pompa protonica (per es. omeprazolo) o di alluminio idrossido/magnesio idrossido può ridurre l'esposizione al dasatinib. Quindi, H₂ antagonisti e inibitori della pompa protonica non sono raccomandati e i prodotti contenenti alluminio idrossido/magnesio idrossido devono essere somministrati fino a 2 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione di dasatinib (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Sulla base dei risultati di uno studio di farmacocinetica a dose singola, pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave possono ricevere la dose di partenza raccomandata (vedere paragrafo 5.2). A causa dei limiti di questo studio clinico, si raccomanda cautela nel somministrare dasatinib a pazienti con disfunzione epatica.

Reazioni avverse importanti

Mielosoppressione

Il trattamento con dasatinib è associato ad anemia, neutropenia e trombocitopenia. Il verificarsi di questi eventi è più precoce e frequente in pazienti con LMC in fase avanzata o con LLA Ph+ piuttosto che in pazienti con LMC in fase cronica. Nei pazienti adulti con LMC in fase avanzata o LLA Ph+ trattati con dasatinib in monoterapia, si deve effettuare ogni settimana un emocromo completo per i primi 2 mesi ed in seguito ogni mese o secondo le indicazioni cliniche. Nei pazienti adulti e pediatrici con LMC in fase cronica, si deve effettuare ogni 2 settimane un emocromo completo per 12 settimane, in seguito ogni 3 mesi o secondo le indicazioni cliniche. Nei pazienti pediatrici con LLA Ph+ trattati con dasatinib in associazione a chemioterapia, l'emocromo completo deve essere eseguito prima dell'inizio di ciascun blocco di chemioterapia e laddove clinicamente indicato. Durante i blocchi di chemioterapia di consolidamento l'emocromo completo deve essere eseguito ogni 2 giorni fino al recupero (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). La mielosoppressione è generalmente reversibile e di solito è gestita interrompendo temporaneamente dasatinib o riducendone la dose.

Sanguinamento

In pazienti con LMC in fase cronica (n=548), 5 pazienti (1%) che hanno ricevuto dasatinib hanno manifestato emorragia di grado 3 o 4. Negli studi clinici in pazienti con LMC in fase avanzata che hanno ricevuto la dose raccomandata di SPRYCEL (n=304), si è verificata nell'1% dei pazienti grave emorragia del sistema nervoso centrale (SNC). Un caso è stato fatale ed è stato associato a trombocitopenia di grado 4 secondo i Comuni Criteri di Tossicità (CTC). Emorragia gastrointestinale di grado 3 o 4 si è verificata nel 6% dei pazienti con LMC in fase avanzata e generalmente ha richiesto l'interruzione del trattamento e trasfusioni. Altre emorragie di grado 3 o 4 si sono verificate nel 2% dei pazienti con LMC in fase avanzata. La maggior parte delle reazioni avverse correlate al sanguinamento in questi pazienti è stata tipicamente associata a trombocitopenia di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, le analisi delle piastrine *in vitro* ed *in vivo* suggeriscono che il trattamento con SPRYCEL influisce in modo reversibile sull'attivazione delle piastrine.

Si deve usare cautela nel caso in cui i pazienti devono assumere medicinali che inibiscono la funzione piastrinica o anticoagulanti.

Ritenzione di liquidi

Dasatinib è associato a ritenzione di liquidi. Nello studio clinico di Fase III in pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi, dopo un follow-up minimo di 60 mesi è stata riportata ritenzione di liquidi di grado 3 o 4 in 13 pazienti (5%) nel gruppo di trattamento con dasatinib e in 2 pazienti (1%) nel gruppo di trattamento con imatinib (vedere paragrafo 4.8). Fra tutti i pazienti con LMC in fase cronica trattati con SPRYCEL, si è verificata grave ritenzione di liquidi in 32 pazienti (6%) che hanno ricevuto SPRYCEL alla dose raccomandata (n=548). Negli studi clinici in pazienti con LMC in fase avanzata o con LLA Ph+ che hanno ricevuto SPRYCEL alla dose raccomandata (n=304), è stata riportata ritenzione di liquidi di grado 3 o 4 nell'8% dei pazienti, inclusi versamento della pleura e pericardico di grado 3 o 4 riportati rispettivamente nel 7% e nell'1% dei pazienti. In questi pazienti, edema polmonare di grado 3 o 4 e ipertensione polmonare sono stati riportati ognuno nell'1% dei pazienti.

Pazienti che presentano sintomi suggestivi di versamento della pleura come dispnea o tosse secca devono essere esaminati con radiografia del torace. Un versamento della pleura di grado 3 o 4 può richiedere la toracocentesi e l'ossigenoterapia. La ritenzione dei liquidi è stata solitamente gestita con misure di supporto, quali diuretici e brevi cicli di steroidi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). I pazienti di età pari o superiore a 65 anni hanno maggiori probabilità rispetto ai pazienti più giovani di avere versamento della pleura, dispnea, tosse, versamento pericardico e insufficienza cardiaca congestizia e devono essere monitorati attentamente. Casi di chilotorace sono stati riportati anche in pazienti che presentavano un versamento pleurico (vedere paragrafo 4.8).

Ipertensione Arteriosa Polmonare (PAH)

La PAH (ipertensione arteriosa polmonare pre-capillare confermata da cateterizzazione cardiaca destra) è stata riportata, in associazione al trattamento con dasatinib (vedere paragrafo 4.8). In questi

casi, la PAH è stata segnalata dopo l'inizio della terapia con dasatinib, anche dopo più di un anno di trattamento.

I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di patologie cardiopolmonari pre-esistenti all'inizio della terapia con dasatinib. All'inizio del trattamento, in ogni paziente con sintomi di patologie cardiache deve essere eseguito un ecocardiogramma, che deve anche essere preso in considerazione nei pazienti con fattori di rischio per patologie cardiache o polmonari. I pazienti che sviluppano dispnea e affaticamento dopo aver iniziato la terapia con dasatinib devono essere valutati per eziologie comuni, che includono versamento della pleura, edema polmonare, anemia o infiltrazione polmonare. Secondo le raccomandazioni per la gestione delle reazioni avverse non ematologiche (vedere paragrafo 4.2), durante questa valutazione, la dose di dasatinib deve essere ridotta oppure la terapia deve essere interrotta. La diagnosi di PAH deve essere presa in considerazione se non venisse trovata alcuna spiegazione, o se non ci fosse alcun miglioramento con la riduzione della dose o l'interruzione della terapia. L'approccio diagnostico deve seguire le linee guida standard. Se la diagnosi di PAH è confermata, dasatinib deve essere interrotto definitivamente. Il follow-up deve essere eseguito secondo le linee guida standard. Nei pazienti con PAH, trattati con dasatinib, sono stati osservati miglioramenti dei parametri emodinamici e di quelli clinici dopo l'interruzione della terapia con dasatinib.

Prolungamento dell'intervallo QT

I dati *in vitro* suggeriscono che dasatinib ha il potenziale di prolungare la ripolarizzazione cardiaca ventricolare (intervallo QT) (vedere paragrafo 5.3). Nello Studio di Fase III condotto in 258 pazienti trattati con dasatinib e 258 pazienti trattati con imatinib, affetti da LMC in fase cronica di nuova diagnosi, con un follow-up minimo di 60 mesi, 1 paziente (< 1%) in ogni gruppo ha riportato il prolungamento dell'intervallo QT come reazione avversa. Le variazioni mediane nel QTcF dal basale sono state di 3,0 msec nei pazienti trattati con dasatinib in confronto agli 8,2 msec nei pazienti trattati con imatinib. Un paziente (< 1%) per ciascun gruppo ha avuto un QTcF > 500 msec. In 865 pazienti con leucemia, trattati con dasatinib in studi clinici di Fase II, i cambiamenti medi rispetto al basale dell'intervallo QTc, utilizzando il metodo Fridericia (QTcF), sono stati di 4-6 msec; il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per tutti i cambiamenti medi rispetto al basale è stato < 7 msec (vedere paragrafo 4.8).

Dei 2.182 pazienti con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib che avevano ricevuto dasatinib in studi clinici, 15 (1%) hanno riportato il prolungamento del QTc come reazione avversa. Ventuno di questi pazienti (1%) hanno sperimentato un QTcF > 500 msec.

Dasatinib deve essere somministrato con cautela in pazienti che hanno o possono sviluppare un prolungamento dell'intervallo QTc. Tra questi sono inclusi i pazienti con ipopotassiemia o ipomagnesiemia, pazienti con sindrome congenita del QT lungo, pazienti in terapia con medicinali antiaritmici o altri medicinali che portano al prolungamento del QT e in terapia con alte dosi cumulative di antraciclina. L'ipopotassiemia o l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della assunzione di dasatinib.

Reazioni avverse cardiache

Dasatinib è stato studiato in uno studio clinico randomizzato in 519 pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi, che includeva pazienti con precedente cardiopatia. In pazienti che assumevano dasatinib sono state riportate reazioni avverse cardiache di insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca, versamento pericardico, aritmie, palpitazioni, QT prolungato e infarto miocardico (anche fatale). Le reazioni avverse cardiache sono state più frequenti nei pazienti con fattori di rischio o storia di cardiopatia. Pazienti con fattori di rischio (per es.: ipertensione, iperlipidemia, diabete) o storia di cardiopatia (per es.: precedente intervento percutaneo coronarico, coronaropatia documentata) devono essere monitorati attentamente per segni clinici o sintomi collegati a disfunzione cardiaca come dolore al petto, respiro corto e diaforesi.

Se si sviluppano tali segni o sintomi clinici, si consiglia ai medici di interrompere la somministrazione di dasatinib e di considerare la necessità di un trattamento alternativo specifico per la LMC. Dopo risoluzione, si deve effettuare una valutazione funzionale prima di riprendere il trattamento con dasatinib. Dasatinib può essere somministrato nuovamente con la dose originale per reazioni avverse

da lievi a moderate (\leq grado 2) e ripreso a dosi ridotte per reazioni avverse gravi (\geq grado 3) (vedere paragrafo 4.2). I pazienti che continuano il trattamento devono essere monitorati periodicamente.

Non sono stati inclusi negli studi clinici pazienti con disturbi cardiovascolari significativi o non sotto controllo.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Gli inibitori della tirosina-chinasi BCR-ABL sono stati associati alla microangiopatia trombotica (TMA), compresi singoli case reports per SPRYCEL (vedere paragrafo 4.8). Se i risultati di laboratorio o clinici associati alla TMA si verificano in un paziente che riceve SPRYCEL, il trattamento con SPRYCEL deve essere interrotto e deve essere completata una valutazione approfondita della TMA, compresa la determinazione dell'attività di ADAMTS13 e la ricerca degli anticorpi anti-ADAMTS13. Se gli anticorpi anti-ADAMTS13 sono elevati in concomitanza con una bassa attività di ADAMTS13, il trattamento con SPRYCEL non deve essere ripreso.

Riattivazione di epatite B

La riattivazione di epatite B nei pazienti che sono portatori cronici di questo virus si è verificata dopo che questi pazienti hanno ricevuto gli inibitori della tirosina-chinasi BCR-ABL. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale.

I pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con SPRYCEL. Gli esperti delle malattie epatiche e del trattamento dell'epatite B devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva all'epatite B (inclusi quelli con malattia attiva) e per pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV durante il trattamento. I portatori di HBV che richiedono il trattamento con SPRYCEL devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutto il corso della terapia e per alcuni mesi dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Effetti sulla crescita e sullo sviluppo nei pazienti pediatrici

Negli studi clinici pediatrici condotti con SPRYCEL in pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica resistenti/intolleranti a imatinib e in pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica naïve al trattamento dopo almeno 2 anni di terapia, eventi avversi correlati al trattamento ed associati alla crescita e allo sviluppo delle ossa sono stati riferiti in 6 (4,6%) pazienti, uno dei quali è risultato di intensità grave (ritardo di crescita di grado 3). Questi 6 casi includevano ritardata fusione delle epifisi, osteopenia, ritardo di crescita e ginecomastia (vedere paragrafo 5.1). Questi risultati sono di difficile interpretazione nel contesto di malattie croniche come la LMC e richiedono un follow up a lungo termine.

Negli studi pediatrici su SPRYCEL in combinazione con chemioterapia in pazienti pediatrici con LLA Ph+ di nuova diagnosi dopo un massimo di 2 anni di trattamento, sono stati riportati eventi avversi correlati al trattamento associati alla crescita e allo sviluppo delle ossa in 1 paziente (0,6%). Si trattava di un caso di osteopenia di Grado 1.

Negli studi clinici è stato osservato un ritardo di crescita nei pazienti pediatrici trattati con SPRYCEL (vedere paragrafo 4.8). Dopo un massimo di 2 anni di trattamento, è stata osservata una tendenza verso la diminuzione dell'altezza attesa, allo stesso livello di quella osservata con l'impiego della sola chemioterapia, senza impatto su peso atteso e Indice di Massa Corporea (IMC) e senza associazione con anomalie ormonali o di altri parametri di laboratorio. Si raccomanda un monitoraggio della crescita e dello sviluppo delle ossa nei pazienti pediatrici.

Eccipienti

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sostanze attive che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di dasatinib

Gli studi *in vitro* indicano che dasatinib è un substrato del CYP3A4. L'uso concomitante di dasatinib e medicinali o sostanze che inibiscono fortemente il CYP3A4 (per esempio: ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, succo di pompelmo) può aumentare l'esposizione a dasatinib. Pertanto, in pazienti che assumono dasatinib non è raccomandata la somministrazione sistemica di un potente inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2).

A concentrazioni clinicamente rilevanti, sulla base di sperimentazioni *in vitro*, il legame alle proteine plasmatiche di dasatinib è approssimativamente del 96%. Non sono stati effettuati studi per valutare l'interazione del dasatinib con gli altri medicinali che si legano alle proteine. La capacità di sostituzione e la sua rilevanza clinica non sono note.

Sostanze attive che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di dasatinib

Quando dasatinib è stato somministrato dopo 8 somministrazioni giornaliere serali con 600 mg di rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, l'AUC del dasatinib è stata ridotta dell'82%. Altri medicinali induttori dell'attività del CYP3A4 (per esempio: desametasone, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o preparazioni a base di piante medicinali contenenti *Hypericum perforatum*, anche nota come Erba di San Giovanni) possono anche aumentare il metabolismo e ridurre le concentrazioni plasmatiche di dasatinib. Pertanto, l'uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4 con dasatinib non è raccomandato. In pazienti nei quali sia indicato un trattamento con rifampicina o altri induttori del CYP3A4, devono essere usati medicinali alternativi con minore potenziale di induzione enzimatica. Con dasatinib, è consentito l'uso concomitante di desametasone, un induttore debole del CYP3A4; si prevede che l'AUC di dasatinib diminuisca approssimativamente del 25% con l'uso concomitante di desametasone, che sembra non sia clinicamente significativo.

Istamina-2 (H₂) antagonisti ed inibitori della pompa protonica

La soppressione a lungo termine della secrezione gastrica acida da parte degli H₂ antagonisti o degli inibitori della pompa protonica (per esempio: famotidina e omeprazolo) verosimilmente riduce l'esposizione al dasatinib. In uno studio clinico a dose singola in volontari sani, la somministrazione di famotidina 10 ore prima di una singola dose di SPRYCEL ha ridotto del 61% l'esposizione a dasatinib. In uno studio su 14 soggetti sani, la somministrazione di una dose singola di 100 mg di SPRYCEL 22 ore dopo l'assunzione per 4 giorni di una dose da 40 mg di omeprazolo ha ridotto, allo steady state, l'AUC del dasatinib del 43% e la C_{max} del dasatinib del 42%. Nei pazienti in terapia con SPRYCEL si deve prendere in considerazione l'uso di antiacidi al posto degli H₂ antagonisti o degli inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.4).

Antiacidi

Dati non-clinici dimostrano che la solubilità di dasatinib dipende dal pH. In soggetti sani, l'uso concomitante di antiacidi contenenti alluminio idrossido/magnesio idrossido con SPRYCEL ha ridotto l'AUC di una dose singola di SPRYCEL del 55% e la C_{max} del 58%. Tuttavia, quando gli antiacidi sono stati somministrati 2 ore prima di una singola dose di SPRYCEL non sono state osservate modifiche rilevanti nella concentrazione o nell'esposizione di dasatinib. Perciò gli antiacidi possono essere somministrati fino a 2 ore prima o 2 ore dopo SPRYCEL (vedere paragrafo 4.4).

Sostanze attive la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da dasatinib

L'uso concomitante di dasatinib e di un substrato del CYP3A4 può aumentare l'esposizione al substrato stesso. In uno studio su soggetti sani, una dose singola di 100 mg di dasatinib ha aumentato l'AUC e la C_{max} di esposizione alla simvastatina, un noto substrato del CYP3A4, rispettivamente del 20 e del 37%. Non può essere escluso che l'effetto sia maggiore a seguito di dosi multiple di dasatinib. Pertanto, i substrati del CYP3A4 noti per avere un ristretto indice terapeutico (per esempio: astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozone, chinidina, bepridil o alcaloidi della segale cornuta [ergotamina, diidroergotamina]) devono essere somministrati con cautela in pazienti che assumono dasatinib (vedere paragrafo 4.4).

I dati *in vitro* indicano un rischio potenziale di interazione con i substrati del CYP2C8, come i glitazoni.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in uomini e donne

Sia gli uomini sessualmente attivi che le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento.

Gravidanza

Sulla base dei dati sull'uomo, si ritiene che dasatinib possa causare malformazioni congenite inclusi difetti del tubo neurale ed effetti farmacologici tossici sul feto quando somministrato durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). SPRYCEL non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con dasatinib. Se SPRYCEL è usato durante la gravidanza, la paziente deve essere informata del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Ci sono informazioni insufficienti/limitate sull'escrezione del dasatinib nel latte materno umano o animale. I dati fisico-chimici e farmacodinamico/tossicologici disponibili sul dasatinib indicano escrezione nel latte materno e non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con SPRYCEL.

Fertilità

Negli studi sugli animali, la fertilità in ratti maschi e femmine non è risultata alterata dal trattamento con dasatinib (vedere paragrafo 5.3). I medici e gli altri operatori sanitari devono fornire ai pazienti maschi di età appropriata una consulenza sui possibili effetti di SPRYCEL sulla fertilità e tale consulenza può comprendere la considerazione del deposito del liquido seminale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

SPRYCEL altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti che si possono verificare reazioni avverse come capogiri o visione offuscata durante il trattamento con dasatinib. Pertanto si deve raccomandare cautela nel guidare una macchina o nell'usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

I dati sottoelencati riflettono l'esposizione a SPRYCEL in monoterapia a tutte le dosi testate negli studi clinici (N=2.900), inclusi 324 pazienti adulti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi, 2.388 pazienti adulti con LMC o LLA Ph+ in fase cronica o avanzata con resistenza o intolleranza a imatinib e 188 pazienti pediatrici.

Nei 2.712 pazienti adulti con LMC in fase cronica, LMC in fase avanzata o LLA Ph+, la durata mediana della terapia è stata di 19,2 mesi (range 0 – 93,2 mesi). In uno studio randomizzato in pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi, la durata mediana della terapia è stata approssimativamente di 60 mesi. La durata mediana della terapia in 1.618 pazienti adulti con LMC in fase cronica è stata di 29 mesi (range 0-92,9 mesi). La durata mediana della terapia in 1.094 pazienti adulti con LMC in fase avanzata o LLA Ph+ è stata di 6,2 mesi (range 0 - 93,2 mesi). Nei 188 pazienti degli studi pediatrici, la durata mediana della terapia è stata di 26,3 mesi (range 0 - 99,6 mesi). Nel sottogruppo di 130 pazienti pediatrici con LMC in fase cronica, trattati con SPRYCEL, la durata mediana della terapia è stata di 42,3 mesi (range 0,1 - 99,6 mesi).

La maggioranza dei pazienti trattati con SPRYCEL ha sperimentato in un qualunque momento reazioni avverse. Nella popolazione complessiva di 2.712 soggetti adulti trattati con SPRYCEL, 520 (19%) hanno manifestato reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento.

Il profilo complessivo di sicurezza di SPRYCEL nella popolazione pediatrica con LMC Ph+ in fase cronica è risultato simile a quello della popolazione adulta, indipendentemente dalla formulazione, ad eccezione dell'assenza di segnalazione di versamento pericardico, versamento pleurico, edema polmonare o ipertensione polmonare nella popolazione pediatrica. Dei 130 soggetti pediatrici con LMC in fase cronica trattati con SPRYCEL, 2 (1,5%) hanno manifestato reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse, escludendo le anomalie da laboratorio, sono state riportate in pazienti trattati con SPRYCEL in monoterapia negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing (Tabella 5). Queste reazioni sono elencate secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono classificate: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati post-marketing disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5: Sommario delle reazioni avverse

Infezioni ed infestazioni	
<i>Molto comune</i>	infezione (tra cui batterica, virale, fungina e non-specificata)
<i>Comune</i>	infezione polmonare (inclusa batterica, virale e fungina), infezione/inflammatione delle vie respiratorie superiori, infezione da herpes virus (incluso citomegalovirus - CMV), enterocolite, sepsi (inclusi casi non comuni con esiti fatali)
<i>Non nota</i>	riattivazione di epatite B
Patologie del sistema emolinfopoietico	
<i>Molto comune</i>	mielosoppressione (incluse anemia, neutropenia, trombocitopenia)
<i>Comune</i>	neutropenia febbrile
<i>Non comune</i>	linfadenopatia, linfocitopenia
<i>Raro</i>	aplasia specifica della serie rossa
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Non comune</i>	ipersensibilità (incluso eritema nodoso)
<i>Raro</i>	shock anafilattico
Patologie endocrine	
<i>Non comune</i>	ipotiroidismo
<i>Raro</i>	ipertiroidismo, tiroidite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>Comune</i>	disturbi dell'appetito ^a , iperuricemia
<i>Non comune</i>	sindrome da lisi tumorale, disidratazione, albumina nel sangue bassa, ipercolesterolemia
<i>Raro</i>	diabete mellito

Disturbi psichiatrici	
<i>Comune</i>	depressione, insonnia
<i>Non comune</i>	ansia, stato confusionale, labilità affettiva, libido diminuita
Patologie del sistema nervoso	
<i>Molto comune</i>	cefalea
<i>Comune</i>	neuropatia (inclusa neuropatia periferica), capogiro, disgeusia, sonnolenza
<i>Non comune</i>	sanguinamento del SNC* ^b , sincope, tremore, amnesia, disturbo dell'equilibrio
<i>Raro</i>	accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, convulsione, neurite ottica, paralisi del VII nervo cranico, demenza, atassia
Patologie dell'occhio	
<i>Comune</i>	disturbi della vista (inclusi disturbo visivo, visione offuscata ed acuità visiva ridotta), occhio secco
<i>Non comune</i>	compromissione della visione, congiuntivite, fotofobia, lacrimazione aumentata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
<i>Comune</i>	tinnito
<i>Non comune</i>	perdita dell'udito, vertigine
Patologie cardiache	
<i>Comune</i>	insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca* ^c , versamento pericardico*, aritmia (inclusa tachicardia), palpitazioni
<i>Non comune</i>	infarto miocardico (anche con esito fatale)*, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato*, pericardite, aritmia ventricolare (inclusa tachicardia ventricolare), angina pectoris, cardiomegalia, onda T dell'elettrocardiogramma anormale, troponina aumentata
<i>Raro</i>	cuore polmonare, miocardite, sindrome coronarica acuta, arresto cardiaco, intervallo PR dell'elettrocardiogramma prolungato, malattia coronarica, pleuropericardite
<i>Non nota</i>	fibrillazione atriale/flutter atriale
Patologie vascolari	
<i>Molto comune</i>	emorragia* ^d
<i>Comune</i>	ipertensione, rossore
<i>Non comune</i>	ipotensione, tromboflebite, trombosi
<i>Raro</i>	trombosi venosa profonda, embolia, livedo reticularis
<i>Non nota</i>	microangiopatia trombotica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>Molto comune</i>	versamento della pleura*, dispnea
<i>Comune</i>	edema polmonare*, ipertensione polmonare*, infiltrazione polmonare, polmonite, tosse
<i>Non comune</i>	ipertensione arteriosa polmonare, broncospasmo, asma, chilotorace*
<i>Raro</i>	embolia polmonare e infarto polmonare, sindrome da sofferenza respiratoria acuta
<i>Non nota</i>	malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	
<i>Molto comune</i>	diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
<i>Comune</i>	sanguinamento gastrointestinale*, colite (inclusa colite neutropenica), gastrite, infiammazione della mucosa (incluse mucosite/stomatite), dispepsia, distensione dell'addome, stipsi, patologia dei tessuti molli della bocca
<i>Non comune</i>	pancreatite (inclusa pancreatite acuta), ulcera del tratto gastroenterico superiore, esofagite, ascite*, ragade anale, disfagia, malattia da reflusso gastroesofageo
<i>Raro</i>	gastroenteropatia proteino-disperdente, ileo, fistola anale
<i>Non nota</i>	emorragia gastrointestinale fatale*
Patologie epatobiliari	
<i>Non comune</i>	epatite, colecistite, colestasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Molto comune</i>	esantema della cute ^e
<i>Comune</i>	alopecia, dermatite (incluso eczema), prurito, acne, cute secca, orticaria, iperidrosi

<i>Non comune</i>	dermatosi neutrofila, fotosensibilità, disturbo della pigmentazione, pannicolite, ulcera della cute, condizioni bollose, patologia delle unghie, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, patologia dei peli e dei capelli
<i>Raro</i>	vasculite leucocitoclastica, fibrosi della cute
<i>Non nota</i>	sindrome di Stevens-Johnson ^f
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>Molto comune</i>	dolore muscoloscheletrico ^g
<i>Comune</i>	artralgia, mialgia, debolezza muscolare, rigidità muscoloscheletrica, spasmo muscolare
<i>Non comune</i>	rabdomiolisi, osteonecrosi, infiammazione muscolare, tendinite, artrite
<i>Raro</i>	fusione ritardata delle epifisi, ^h ritardo di crescita ^h
Patologie renali e urinarie	
<i>Non comune</i>	compromissione renale (inclusa insufficienza nella funzione renale), pollachiuria, proteinuria
<i>Non nota</i>	sindrome nefrosica
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	
<i>Raro</i>	aborto
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
<i>Non comune</i>	ginecomastia, disturbo mestruale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Molto comune</i>	edema periferico ⁱ , affaticamento, piressia, edema della faccia ^j
<i>Comune</i>	astenia, dolore, dolore toracico, edema generalizzato ^{*k} , brividi
<i>Non comune</i>	malessere, altri edemi superficiali ^l
<i>Raro</i>	alterazione dell'andatura
Esami diagnostici	
<i>Comune</i>	peso diminuito, peso aumentato
<i>Non comune</i>	creatininfosfochinasi ematica aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
<i>Comune</i>	contusione

^a Include appetito ridotto, sazietà precoce, appetito aumentato.

^b Include emorragia del sistema nervoso centrale, ematoma cerebrale, emorragia cerebrale, ematoma extradurale, emorragia intracranica, ictus emorragico, emorragia subaracnoidea, ematoma subdurale ed emorragia subdurale.

^c Include peptide natriuretico cerebrale aumentato, disfunzione ventricolare, disfunzione del ventricolo sinistro, disfunzione del ventricolo destro, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca acuta, insufficienza cardiaca cronica, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia, cardiomiopatia congestizia, disfunzione diastolica, frazione di eiezione ridotta ed insufficienza ventricolare, insufficienza ventricolare sinistra, insufficienza ventricolare destra e ipocinesia ventricolare.

^d Esclude sanguinamento gastrointestinale e sanguinamento del SNC; queste reazioni avverse sono riportate rispettivamente sotto patologie gastrointestinali e patologie del sistema nervoso della classificazione per sistemi e organi.

^e Include eruzione da farmaci, eritema, eritema multiforme, eritrosi, eruzione esfoliativa, eritema generalizzato, esantema genitale, rash da calore, milii (cisti miliari), miliaria, psoriasi pustulosa, eruzione cutanea, esantema eritematoso, esantema follicolare, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema papulare, esantema pruriginoso, esantema pustoloso, esantema vescicolare, esfoliazione della cute, irritazione della cute, eruzione cutanea tossica, orticaria bollosa ed eruzione vasculitica.

^f Casi isolati di Sindrome di Stevens-Johnson sono stati riportati durante l'esperienza post-marketing. Non è stato possibile determinare se queste reazioni avverse mucocutanee fossero direttamente correlate a SPRYCEL o a medicinali concomitanti.

^g Dolore muscoloscheletrico riportato durante o dopo l'interruzione del trattamento.

^h Frequenza indicata come comune negli studi pediatrici.

ⁱ Edema gravitazionale, edema localizzato, edema periferico.

^j Edema congiuntivale, edema oculare, tumefazione degli occhi, edema delle palpebre, edema della faccia, edema delle labbra, edema maculare, edema della bocca, edema orbitale, edema periorbitale, tumefazione del viso.

^k Sovraccarico di liquidi, ritenzione di liquidi, edema gastrointestinale, edema generalizzato, edema periferico, edema, edema da cardiopatia, versamento perirenale, edema postprocedurale, edema viscerale.

^l Gonfiore genitale, edema in sede di incisione, edema genitale, edema del pene, tumefazione del pene, edema dello scroto, tumefazione della cute, edema del testicolo, tumefazione vulvovaginale.

* Per ulteriori dettagli, vedere il paragrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Mielosoppressione

Il trattamento con SPRYCEL è associato ad anemia, neutropenia e trombocitopenia. Il verificarsi di tali eventi è più precoce e frequente in pazienti con LMC in fase avanzata o con LLA Ph+ che in pazienti con LMC in fase cronica (vedere paragrafo 4.4).

Sanguinamento

Le reazioni avverse di sanguinamento correlate al farmaco, che vanno dalle petecchie e le epistassi all'emorragia gastrointestinale di grado 3 o 4 e sanguinamento del SNC, sono state riportate in pazienti in terapia con SPRYCEL (vedere paragrafo 4.4).

Ritenzione di liquidi

Varie reazioni avverse, come versamento della pleura, ascite, edema polmonare e versamento pericardico con o senza edema superficiale, possono essere complessivamente descritte come "ritenzione di liquidi". Nello studio condotto in pazienti affetti da LMC in fase cronica di nuova diagnosi, dopo un follow-up minimo di 60 mesi, reazioni avverse di ritenzione di liquidi correlate a dasatinib hanno incluso versamento della pleura (28%), edema superficiale (14%), ipertensione polmonare (5%), edema generalizzato (4%) e versamento pericardico (4%). Insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca ed edema polmonare sono stati riportati in < 2% dei pazienti. La percentuale cumulativa di versamento della pleura correlato a dasatinib (tutti i gradi) è stata nel tempo del 10% a 12 mesi, del 14% a 24 mesi, del 19% a 36 mesi, del 24% a 48 mesi e del 28% a 60 mesi. Un totale di 46 pazienti trattati con dasatinib hanno avuto ricorrenti versamenti della pleura. Diciassette pazienti hanno avuto 2 reazioni avverse separate, 6 hanno avuto 3 reazioni avverse, 18 hanno avuto da 4 a 8 reazioni avverse e 5 hanno avuto > 8 episodi di versamenti della pleura. Il tempo mediano di insorgenza del primo versamento della pleura di grado 1 o 2 correlato a dasatinib è stato di 114 settimane (range: da 4 a 299 settimane). Meno del 10% dei pazienti con versamento della pleura ha manifestato versamenti della pleura gravi (grado 3 o 4) correlati a dasatinib. Il tempo mediano della prima insorgenza di versamento della pleura correlato a dasatinib di grado ≥ 3 è stato di 175 settimane (range: da 114 a 274 settimane). La durata mediana di versamento della pleura correlata a dasatinib (tutti i gradi) è stata di 283 giorni (~40 settimane).

Il versamento della pleura è generalmente reversibile e gestito interrompendo il trattamento con SPRYCEL e usando diuretici o altri appropriati trattamenti di supporto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Tra i pazienti con versamento della pleura farmaco-correlato trattati con dasatinib (n=73), in 45 (62%) è stato necessario interrompere la somministrazione e in 30 (41%) ridurre la dose. Inoltre, 34 (47%) hanno assunto diuretici, 23 (32%) hanno ricevuto corticosteroidi e 20 (27%) hanno assunto sia corticosteroidi che diuretici. Nove (12%) pazienti sono stati sottoposti a toracentesi terapeutica. Il 6% dei pazienti trattati con dasatinib ha interrotto il trattamento a causa di un versamento della pleura farmaco-correlato.

Il versamento della pleura non ha compromesso la capacità dei pazienti di ottenere una risposta alla terapia. Tra i pazienti con versamento della pleura trattati con dasatinib, il 96% ha raggiunto una cCCyR, l'82% ha raggiunto una MMR e il 50% ha raggiunto una MR4.5 nonostante le interruzioni o gli aggiustamenti della dose.

Vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni sui pazienti con LMC in fase cronica e LMC in fase avanzata o LLA Ph+.

Casi di chilotorace sono stati riportati in pazienti che presentavano un versamento pleurico. Alcuni casi di chilotorace si sono risolti con la sospensione, l'interruzione o la riduzione della dose di dasatinib, ma la maggior parte dei casi ha richiesto anche un ulteriore trattamento.

Ipertensione Arteriosa Polmonare (PAH)

La PAH (ipertensione arteriosa polmonare pre-capillare confermata da cateterizzazione cardiaca destra) è stata riportata in associazione all'esposizione a dasatinib. In questi casi, la PAH è stata riportata dopo l'inizio della terapia con dasatinib, anche dopo più di un anno di trattamento. I pazienti che hanno manifestato PAH durante il trattamento con dasatinib, spesso stavano assumendo medicinali concomitanti o avevano altre patologie oltre al tumore di base. Nei pazienti con PAH trattati con dasatinib, sono stati osservati miglioramenti dei parametri emodinamici e di quelli clinici dopo l'interruzione della terapia con dasatinib.

Prolungamento del QT

Nello studio di Fase III in pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi, un paziente (< 1%) di quelli trattati con SPRYCEL ha avuto un QTcF > 500 msec dopo un follow-up minimo di 12 mesi (vedere paragrafo 4.4). Dopo un follow-up minimo di 60 mesi non ci sono stati ulteriori pazienti con un QTcF > 500 msec.

In 5 studi clinici di Fase II in pazienti con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib, l'elettrocardiogramma è stato effettuato al basale e ripetuto durante i tempi prestabiliti e letto centralmente per 865 pazienti in terapia con SPRYCEL 70 mg due volte al giorno. L'intervallo QT è stato corretto per la frequenza del battito cardiaco con il metodo Fridericia. In ottava giornata, a tutte le valutazioni prestabilite, la valutazione media dal basale dell'intervallo QTcF è stata di 4-6 msec, con un limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% < 7 msec. Dei 2.182 pazienti con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib che hanno ricevuto SPRYCEL in studi clinici, 15 (1%) hanno riportato come reazione avversa un prolungamento del QTc. Ventuno pazienti (1%) hanno sperimentato un QTcF > 500 msec (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse cardiache

Pazienti con fattori di rischio o storia di cardiopatia devono essere monitorati attentamente per segni o sintomi collegati a disfunzione cardiaca e devono essere valutati e trattati appropriatamente (vedere paragrafo 4.4).

Riattivazione di epatite B

La riattivazione di epatite B è stata riportata in associazione con BCR-ABL TKIs. Alcuni casi hanno avuto come conseguenza insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Nello Studio di Fase III per la definizione della dose ottimale nei pazienti con LMC in fase cronica con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib (durata mediana del trattamento di 30 mesi), l'incidenza del versamento della pleura e dell'insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca è stata più bassa nei pazienti trattati con SPRYCEL 100 mg una volta al giorno che in quelli trattati con SPRYCEL 70 mg due volte al giorno. Anche la mielosoppressione è stata riportata meno frequentemente nel gruppo trattato con 100 mg una volta al giorno (vedere sotto Anomalie nei test di laboratorio). La durata mediana della terapia nel gruppo trattato con 100 mg una volta al giorno è stata di 37 mesi (range 1-91 mesi). Le percentuali cumulative delle reazioni avverse selezionate che sono state riportate nella dose iniziale raccomandata di 100 mg una volta al giorno sono illustrate nella Tabella 6a.

Tabella 6a: Selezione di reazioni avverse riportate nello studio di fase 3 per la definizione della dose ottimale (LMC in fase cronica con intolleranza o resistenza ad imatinib)^a

	Follow up minimo di 2 anni		Follow up minimo di 5 anni		Follow up minimo di 7 anni	
	Tutti i gradi	Grado 3/4	Tutti i gradi	Grado 3/4	Tutti i gradi	Grado 3/4
Termine preferito	Percentuale (%) di pazienti					
Diarrea	27	2	28	2	28	2
Ritenzione di liquidi	34	4	42	6	48	7
Edema superficiale	18	0	21	0	22	0
Versamento della pleura	18	2	24	4	28	5
Edema generalizzato	3	0	4	0	4	0
Versamento pericardico	2	1	2	1	3	1
Ipertensione polmonare	0	0	0	0	2	1
Emorragia	11	1	11	1	12	1
Sanguinamento gastrointestinale	2	1	2	1	2	1

^a Risultati dello studio di Fase 3 per la definizione della dose ottimale riportati nella popolazione (n=165) trattata con la dose iniziale raccomandata di 100 mg una volta al giorno

Nello studio di Fase III per la definizione della dose ottimale in pazienti con LMC in fase avanzata e LLA Ph+, la durata mediana del trattamento è stata di 14 mesi per LMC in fase accelerata, di 3 mesi per LMC in fase blastica mieloide, di 4 mesi per LMC in fase blastica linfoide e di 3 mesi per LLA Ph+. Le reazioni avverse selezionate che sono state riportate nella dose iniziale raccomandata di 140 mg una volta al giorno sono illustrate nella Tabella 6b. È stato anche studiato un regime di 70 mg due volte al giorno. Il regime di 140 mg una volta al giorno ha mostrato un profilo di efficacia comparabile a quello di 70 mg due volte al giorno ma un profilo di sicurezza più favorevole.

Tabella 6b: Selezione di reazioni avverse riportate in uno studio di fase III per la definizione della dose ottimale: LMC in fase avanzata e LLA Ph⁺^a

	140 mg una volta al giorno n = 304	
	Tutti i gradi	Grado 3/4
Termine preferito	Percentuale (%) di pazienti	
Diarrea	28	3
Ritenzione di liquidi	33	7
Edema superficiale	15	< 1
Versamento della pleura	20	6
Edema generalizzato	2	0
Insufficienza cardiaca congestizia/ disfunzione cardiaca ^b	1	0
Versamento pericardico	2	1
Edema polmonare	1	1
Emorragia	23	8
Sanguinamento gastrointestinale	8	6

^a Risultati dello studio di Fase 3 per la definizione della dose ottimale riportati nella popolazione (n=304) trattata con la dose iniziale raccomandata di 140 mg una volta al giorno ad un follow-up finale dello studio di 2 anni.

^b Include disfunzione ventricolare, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia, cardiomiopatia congestizia, disfunzione diastolica, frazione di eiezione ridotta ed insufficienza ventricolare.

In aggiunta, sono stati condotti due studi per un totale di 161 pazienti pediatrici con LLA Ph+ in cui SPRYCEL è stato somministrato in combinazione con chemioterapia. Nello studio registrativo, 106 pazienti pediatrici hanno ricevuto SPRYCEL in combinazione con chemioterapia secondo un regime di dosaggio continuo. Nello studio di supporto, su 55 pazienti pediatrici, 35 hanno ricevuto SPRYCEL in combinazione con chemioterapia secondo un regime di dosaggio discontinuo (due settimane di trattamento seguite da una a due settimane di riposo) e 20 hanno ricevuto SPRYCEL in combinazione con chemioterapia secondo un regime di dosaggio continuo. Tra i 126 pazienti pediatrici con LLA Ph+ trattati con SPRYCEL con un regime di dosaggio continuo, la durata media della terapia è stata di 23,6 mesi (range tra 1,4 e 33 mesi).

Dei 126 pazienti pediatrici con LLA Ph+ in un regime di dosaggio continuo, 2 (1,6%) hanno manifestato reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione del trattamento. Le reazioni avverse riportate in questi due studi pediatrici con una frequenza $\geq 10\%$ nei pazienti sottoposti ad un regime di dosaggio continuo sono riportate in Tabella 7. Si noti che il versamento pleurico è stato riportato in 7 (5,6%) pazienti in questo gruppo e pertanto non è incluso nella tabella.

Tabella 7: Reazioni avverse riportate nel $\geq 10\%$ dei pazienti pediatrici con LLA Ph+ trattati con SPRYCEL secondo un regime di dosaggio continuo in combinazione con chemioterapia (N=126)^a

Reazioni avverse	Percentuale (%) di pazienti	
	Tutti i gradi	Grado 3/4
Neutropenia febbrile	27,0	26,2
Nausea	20,6	5,6
Vomito	20,6	4,8
Dolore addominale	14,3	3,2
Diarrea	12,7	4,8
Febbre	12,7	5,6
Cefalea	11,1	4,8
Diminuzione dell'appetito	10,3	4,8
Affaticamento	10,3	0

^a Nello studio registrativo, su 106 pazienti totali, 24 pazienti hanno ricevuto la polvere per sospensione orale almeno una volta, 8 dei quali hanno ricevuto esclusivamente la formulazione polvere per sospensione orale.

Anomalie nei test di laboratorio

Ematologia

Nello studio di Fase III su LMC in fase cronica di nuova diagnosi, sono state riportate dopo un follow-up minimo di 12 mesi le seguenti anomalie di laboratorio di grado 3 o 4 in pazienti trattati con SPRYCEL: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%) e anemia (10%). Dopo un follow-up minimo di 60 mesi, le percentuali cumulative di neutropenia, trombocitopenia ed anemia sono state del 29%, 22% e del 13%, rispettivamente.

Nei pazienti trattati con SPRYCEL con LMC in fase cronica di nuova diagnosi che hanno presentato mielosoppressione di grado 3 o 4, generalmente, il recupero si è verificato a seguito di brevi interruzioni e/o riduzioni della dose e l'interruzione permanente del trattamento si è avuta nell'1,6% dei pazienti dopo un follow-up minimo di 12 mesi. Dopo un follow-up minimo di 60 mesi la percentuale cumulativa di interruzione permanente dovuta a mielosoppressione di grado 3 o 4 è stata del 2,3%.

Nei pazienti con LMC con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib, le citopenie (trombocitopenia, neutropenia ed anemia) sono state di riscontro comune. Tuttavia, la comparsa di citopenie è risultata dipendere chiaramente anche dallo stadio della malattia. La frequenza di anomalie di laboratorio di grado 3 e 4 è presentata nella Tabella 8.

Tabella 8: CTC di grado 3/4 anomalie ematologiche nei test di laboratorio in studi clinici in pazienti con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib^a

	Fase cronica	Fase accelerata	Fase blastica	Fase blastica
	(n= 165) ^b	(n= 157) ^c	mieloide (n= 74) ^c	linfoide e LLA Ph+ (n= 168) ^c
	Percentuale (%) dei pazienti			
Parametri ematologici				
Neutropenia	36	58	77	76
Trombocitopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

^a Risultati dello studio di Fase 3 per la definizione della dose ottimale riportati ad un follow up dello studio di 2 anni.

^b Risultati dello studio CA180-034 con la dose iniziale raccomandata di 100 mg una volta al giorno.

^c Risultati dello studio CA180-035 con la dose iniziale raccomandata di 140 mg una volta al giorno.

Gradi CTC: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/L$); trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/L$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/L$); anemia (emoglobina Grado 3 $\geq 65 - < 80$ g/L, Grado 4 < 65 g/L).

Nei pazienti trattati con 100 mg una volta al giorno, le citopenie cumulative di grado 3 o 4, a 2 ed a 5 anni, sono state simili: neutropenia (35% vs. 36%), trombocitopenia (23% vs. 24%) ed anemia (13% vs. 13%).

In pazienti che hanno presentato mielosoppressione di grado 3 o 4, generalmente si è avuto un recupero a seguito di brevi interruzioni e/o riduzioni della dose e l'interruzione permanente del trattamento si è avuta nel 5% dei pazienti. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento senza ulteriori evidenze di mielosoppressione

Biochimica

Nello studio sulla LMC in fase cronica di nuova diagnosi, è stata riportata ipofosfatemia di grado 3 o 4 nel 4% dei pazienti trattati con SPRYCEL e sono stati riportati in $\leq 1\%$ dei pazienti aumenti di grado 3 o 4 delle transaminasi, della creatinina e della bilirubina dopo un follow-up minimo di 12 mesi. Dopo un follow-up minimo di 60 mesi, le percentuali cumulative di ipofosfatemia di grado 3 o 4 sono state del 7%, le percentuali di elevazioni di grado 3 o 4 di creatinina e bilirubina sono state dell'1% e le percentuali di elevazioni di grado 3 o 4 delle transaminasi sono rimaste 1%. Non si sono verificate interruzioni della terapia con SPRYCEL a causa di tali parametri biochimici di laboratorio.

Follow-up di 2 anni

Aumenti delle transaminasi o della bilirubina di grado 3 o 4 sono stati riportati nell'1% dei pazienti con LMC in fase cronica (resistenti o intolleranti a imatinib) ma con una aumentata frequenza dall'1 al 7% nei pazienti con LMC in fase avanzata e LLA Ph+. E' stata generalmente gestita con riduzioni o interruzioni delle dosi. Nello studio di Fase III nella LMC in fase cronica per la definizione della dose ottimale, sono stati riportati aumenti di grado 3 e 4 delle transaminasi o della bilirubina nell' $\leq 1\%$ dei pazienti con incidenza simile più bassa nei quattro gruppi in trattamento. Nello studio di Fase III nella LMC in Fase avanzata e LLA Ph+ per la definizione della dose ottimale sono stati riportati aumenti di grado 3 e 4 delle transaminasi o della bilirubina dall' 1% al 5% dei pazienti nei vari gruppi di trattamento.

Approssimativamente il 5% dei pazienti trattati con SPRYCEL con livelli normali al basale hanno sperimentato ipocalcemia transitoria di grado 3 o 4 ad un certo punto nel corso dello studio. In genere, non c'è stata associazione tra la diminuzione del calcio e la comparsa di sintomi clinici. I pazienti che hanno sviluppato ipocalcemia di grado 3 o 4 spesso hanno recuperato con la somministrazione di integratori orali di calcio. Ipocalcemia, ipopotassiemia e ipofosfatemia di grado 3 o 4 sono state riportate in pazienti affetti da LMC in tutte le fasi ma con una frequenza maggiore nella LMC in fase blastica mieloide o linfoide e nella LLA Ph+. Aumenti della creatinina di grado 3 o 4 sono stati riportati in $< 1\%$ dei pazienti con LMC in fase cronica e sono stati riportati con una aumentata frequenza dall'1 al 4% dei pazienti con LMC in fase avanzata.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di SPRYCEL somministrato in monoterapia nei pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica è stato comparabile con il profilo di sicurezza negli adulti. Il profilo di sicurezza di SPRYCEL somministrato in combinazione con chemioterapia nei pazienti pediatrici con LLA Ph+ è stato consistente con il profilo di sicurezza già noto negli adulti e con gli effetti attesi dalla chemioterapia, ad eccezione di un più basso tasso di versamenti pleurici nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti.

Negli studi pediatrici sulla LMC, le percentuali delle anomalie dei test di laboratorio sono risultate coerenti con il profilo noto per i parametri di laboratorio negli adulti.

Negli studi pediatrici sulla LLA, le percentuali di anomalie di laboratorio sono risultate in linea con il profilo noto per i parametri di laboratorio negli adulti, nel contesto di un paziente affetto da leucemia acuta sottoposto ad un regime di chemioterapia di base.

Popolazioni speciali

Sebbene il profilo di sicurezza di SPRYCEL negli anziani sia simile a quello della popolazione più giovane, i pazienti con età pari o superiore a 65 anni in poi hanno maggiori probabilità di presentare reazioni avverse comunemente riportate come affaticamento, versamento della pleura, dispnea, tosse, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore e disturbo dell'appetito e hanno più probabilità di manifestare reazioni avverse meno frequentemente riportate come distensione dell'addome, capogiro, versamento pericardico, insufficienza cardiaca congestizia e calo ponderale e devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Le esperienze di sovradosaggio con SPRYCEL negli studi clinici sono limitate a casi isolati. Il più alto sovradosaggio pari a 280 mg al giorno per una settimana è stato riportato in due pazienti ed ambedue hanno sviluppato una significativa diminuzione della conta piastrinica. Poiché dasatinib è associato a mielosoppressione di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.4), i pazienti che ingeriscono una dose maggiore di quella raccomandata devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la mielosoppressione e sottoposti ad un adeguato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01EA02

Farmacodinamica

Dasatinib inibisce l'attività della chinasi BCR-ABL e delle chinasi della famiglia SRC oltre a diverse altre chinasi oncogeniche selezionate tra cui c-KIT, il recettore della Efrina (EPH) e il recettore PDGFβ. Dasatinib è un potente inibitore subnanomolare della chinasi BCR-ABL, con potenza a concentrazione di 0,6-0,8 nM. Si lega ad entrambe le conformazioni attiva e non attiva dell'enzima BCR-ABL.

Meccanismo d'azione

In vitro, dasatinib è attivo su linee cellulari leucemiche che rappresentano varianti sensibili e resistenti a imatinib. Questi studi non-clinici mostrano che dasatinib può superare la resistenza a imatinib risultante dalla iperpressione di BCR-ABL, da mutazioni del dominio chinasi di BCR-ABL,

dall'attivazione di vie alternative di trasduzione del segnale che coinvolgono la famiglia delle SRC chinasi (LYN, HCK) e l'iperespressione del gene della *multi-drug resistance*. Inoltre, dasatinib inibisce la famiglia delle SRC chinasi a concentrazioni subnanomolari.

In vivo, in sperimentazioni separate che hanno utilizzato modelli murini di LMC, dasatinib è stato in grado di prevenire la progressione della LMC dalla fase cronica alla fase blastica ed ha prolungato la sopravvivenza di topi a cui sono state impiantate in varie sedi, incluso il sistema nervoso centrale, linee cellulari di LMC prelevate da paziente.

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio di Fase I, nei primi 84 pazienti trattati e seguiti fino a 27 mesi, sono state osservate risposte ematologiche e citogenetiche in ogni fase di LMC e nella LLA Ph+. Le risposte sono state di lunga durata in tutte le fasi di LMC e LLA Ph+.

Sono stati effettuati quattro studi clinici di Fase II, in aperto, a braccio singolo, non controllati, per determinare la sicurezza e l'efficacia di dasatinib in pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica mieloide, che si sono dimostrati resistenti o intolleranti a imatinib. È stato condotto uno studio, randomizzato, non comparativo in pazienti in fase cronica che hanno fallito il trattamento iniziale con 400 o 600 mg di imatinib. La dose di partenza di dasatinib è stata di 70 mg due volte al giorno. Sono state permesse modifiche della dose per aumentare l'attività o per gestire la tossicità (vedere paragrafo 4.2).

Due studi clinici di Fase III in aperto, randomizzati, sono stati condotti per valutare l'efficacia di dasatinib somministrato una volta al giorno in confronto a dasatinib somministrato due volte al giorno. Inoltre, uno studio clinico in aperto, randomizzato, comparativo di Fase III è stato condotto in pazienti adulti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi.

L'efficacia di dasatinib si basa sul tasso di risposta ematologica e citogenetica.

Un'ulteriore evidenza del beneficio clinico di dasatinib è stata data dalla durata della risposta e dalla percentuale di sopravvivenza stimata.

Negli studi clinici sono stati valutati in totale 2.712 pazienti; dei quali il 23% di età \geq 65 anni e il 5% di età \geq 75 anni.

LMC in fase cronica - Di nuova diagnosi

Uno studio clinico internazionale, in aperto, multicentrico, randomizzato, comparativo di Fase III è stato condotto in pazienti adulti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere SPRYCEL 100 mg una volta al giorno o imatinib 400 mg una volta al giorno. L'endpoint primario era il tasso di risposta citogenetica completa confermata (cCCyR) entro 12 mesi. Gli endpoint secondari includevano il tempo di permanenza in cCCyR (misura della durata della risposta), il tempo al raggiungimento della cCCyR, il tasso di risposta molecolare maggiore (MMR), il tempo al raggiungimento della MMR, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). Altri rilevanti risultati di efficacia includevano CCyR e percentuali di risposta molecolare completa (CMR). Lo studio è in corso.

Un totale di 519 pazienti sono stati randomizzati in un gruppo di trattamento: 259 con SPRYCEL e 260 con imatinib. Le caratteristiche al basale erano ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento con riferimento all'età (l'età mediana era di 46 anni per il gruppo SPRYCEL e 49 anni per quello imatinib con il 10% e l'11%, rispettivamente, di pazienti con 65 anni ed oltre di età), sesso (donne 44% e 37%, rispettivamente) e razza (caucasica 51% e 55%; asiatica 42% e 37%, rispettivamente). Al basale, la distribuzione secondo il Rischio Hasford era simile nei gruppi di trattamento SPRYCEL e imatinib (basso rischio: 33% e 34%; rischio intermedio 48% e 47%; alto rischio: 19% e 19%, rispettivamente). Con un minimo di 12 mesi di follow-up, l'85% dei pazienti randomizzati nel gruppo SPRYCEL e l'81% dei pazienti randomizzati nel gruppo imatinib ancora ricevevano trattamento di prima linea. L'interruzione entro i 12 mesi dovuta alla progressione della malattia si è verificata nel 3% dei pazienti trattati con SPRYCEL e nel 5% dei pazienti trattati con imatinib.

Con un follow-up minimo di 60 mesi, il 60% dei pazienti randomizzati nel gruppo SPRYCEL ed il 63% dei pazienti randomizzati nel gruppo imatinib stavano ancora ricevendo un trattamento di prima linea. L'interruzione entro i 60 mesi dovuta alla progressione della malattia si è verificata nell'11% dei pazienti trattati con SPRYCEL e nel 14% dei pazienti trattati con imatinib.

I risultati dell'efficacia sono presentati nella Tabella 9. Una maggiore proporzione statisticamente significativa di pazienti nel gruppo SPRYCEL ha raggiunto una cCCyR in confronto ai pazienti del gruppo imatinib entro i primi 12 mesi di trattamento. L'efficacia di SPRYCEL è stata costantemente dimostrata tra i differenti sottogruppi, inclusi l'età, il sesso ed il rischio Hasford al basale.

Tabella 9: Risultati di efficacia da uno studio di fase 3 su pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-valore
Tasso di risposta (95% IC)			
Risposta citogenetica			
entro 12 mesi			
cCCyR ^a	76,8% (71,2-81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
entro 24 mesi			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
entro 36 mesi			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
entro 48 mesi			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
entro 60 mesi			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Risposta molecolare maggiore^c			
12 mesi	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 mesi	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 mesi	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 mesi	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mesi	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Hazard ratio (HR)			
entro 12 mesi (99,99% IC)			
Tempo di ottenimento della cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Tempo di ottenimento della MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Durata della cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
entro 24 mesi (95% IC)			
Tempo di ottenimento della cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Tempo di ottenimento della MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Durata della cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
entro 36 mesi (95% IC)			
Tempo di ottenimento della cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Tempo di ottenimento della MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Durata della cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
entro 48 mesi (95% IC)			
Tempo di ottenimento della cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Tempo di ottenimento della MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Durata della cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
entro 60 mesi (95% IC)			
Tempo di ottenimento della cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Tempo di ottenimento della MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Durata della cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a La risposta citogenetica completa confermata (cCCyR) è definita come una risposta rilevata in due occasioni consecutive (con un intervallo di almeno 28 giorni).

^b La risposta citogenetica completa (CCyR) si basa su una singola valutazione citogenetica del midollo osseo.

^c La risposta molecolare maggiore (in qualsiasi momento) è stata definita come rapporto BCR-ABL ≤ 0,1% con la RQ-PCR in campioni di sangue periferico standardizzata alla scala internazionale. Queste sono percentuali cumulative che rappresentano il follow-up minimo per il periodo specificato.

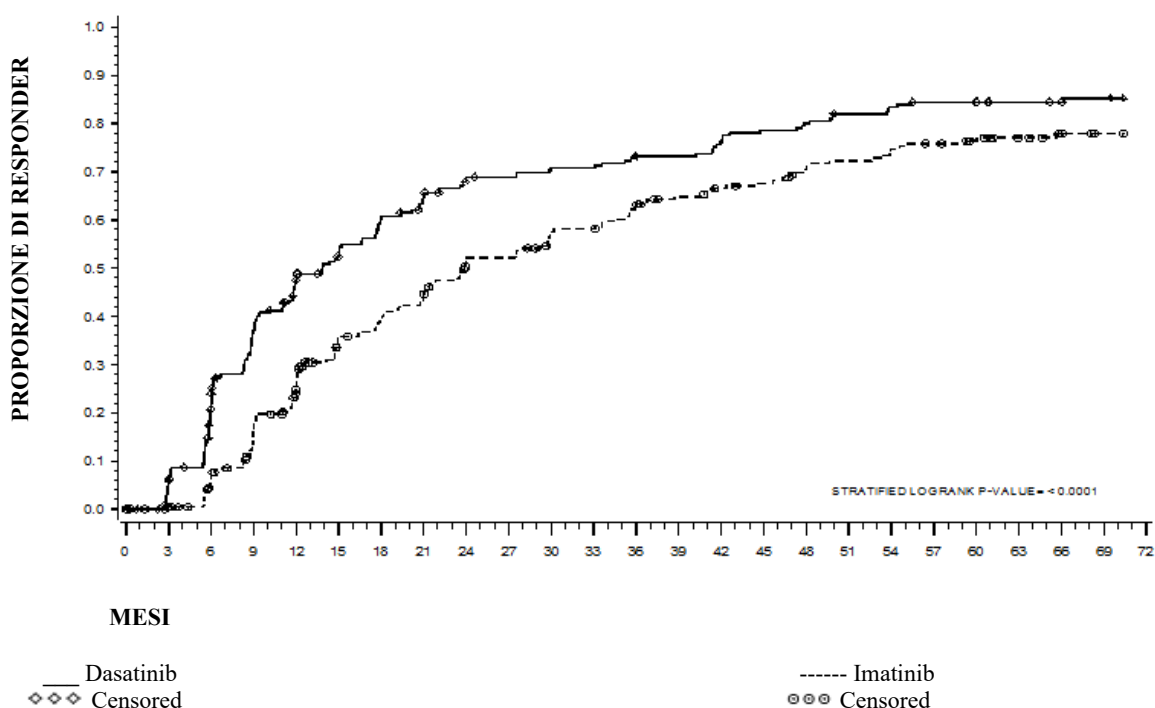
*E' aggiustato al punteggio secondo il Rischio-Hasford e indica la significatività statistica ad un livello nominale pre-definito di significatività.

IC = intervallo di confidenza

Dopo 60 mesi di follow-up, nei pazienti con cCCyR confermata, nel gruppo SPRYCEL il tempo mediano di ottenimento della cCCyR è stato di 3,1 mesi e nel gruppo imatinib di 5,8 mesi. Dopo 60 mesi di follow-up nei pazienti con MMR, nel gruppo SPRYCEL il tempo mediano di ottenimento della MMR è stato di 9,3 mesi e nel gruppo imatinib di 15,0 mesi. Questi risultati sono coerenti con quelli visti a 12, 24 e 36 mesi.

Il tempo di ottenimento della MMR è illustrato graficamente nella Figura 1. Il tempo di ottenimento della MMR nei pazienti trattati con dasatinib è stato costantemente più breve rispetto a quello dei pazienti trattati con imatinib.

Figura 1: Stima di Kaplan-Meier del tempo di ottenimento della risposta molecolare maggiore (MMR)

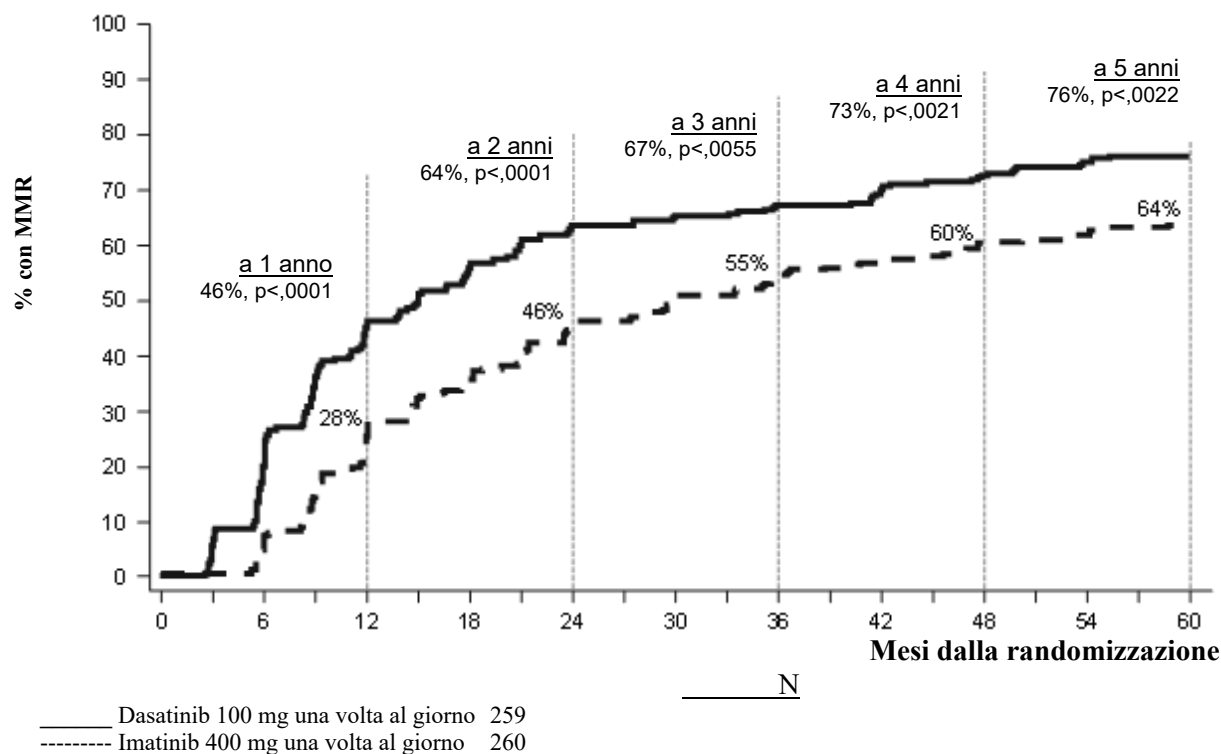


GRUPPO	# RESPONDER / # RANDOMIZZATI	HAZARD RATIO (95% IC)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib su imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Le percentuali di cCCyR nei gruppi di trattamento SPRYCEL e imatinib, rispettivamente, entro 3 mesi (54% e 30%), 6 mesi (70% e 56%), 9 mesi (75% e 63%), 24 mesi (80% e 74%), 36 mesi (83% e 77%), 48 mesi (83% e 79%) e 60 mesi (83% e 79%) sono state consistenti con l'endpoint primario. Anche le percentuali di MMR nei gruppi di trattamento SPRYCEL e imatinib, rispettivamente, entro 3 mesi (8% e 0,4%), 6 mesi (27% e 8%), 9 mesi (39% e 18%), 12 mesi (46% e 28%), 24 mesi (64% e 46%), 36 mesi (67% e 55%), 48 mesi (73% e 60%) e 60 mesi (76% e 64%) sono state consistenti con l'endpoint primario.

I tassi di MMR ad ogni specifico timepoint sono illustrati graficamente nella Figura 2. I tassi di MMR nei pazienti trattati con dasatinib sono stati costantemente più alti rispetto a quelli dei pazienti trattati con imatinib.

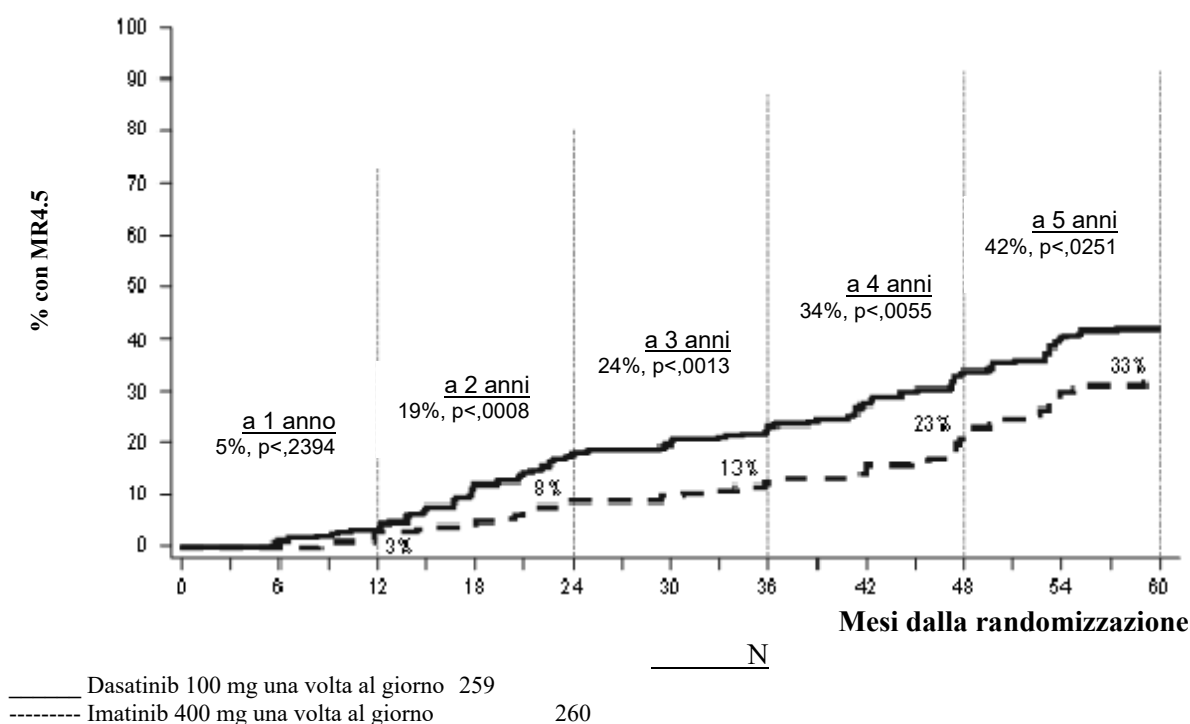
Figura 2: Tassi di MMR nel tempo - tutti i pazienti randomizzati in uno studio di fase 3 di pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi



La proporzione di pazienti che hanno ottenuto un rapporto BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (riduzione di 4 logaritmi) in qualsiasi momento è stata più elevata nel gruppo SPRYCEL rispetto al gruppo imatinib (54,1% versus 45%). La proporzione di pazienti che hanno raggiunto una percentuale di rapporto BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (riduzione di 4,5 logaritmi) in qualsiasi momento è stata più elevata nel gruppo SPRYCEL rispetto al gruppo imatinib (44% versus 34%).

I tassi di MR4.5 nel tempo sono illustrati graficamente nella Figura 3. I tassi di MR4.5 nei pazienti trattati con dasatinib sono stati costantemente più alti rispetto a quelli dei pazienti trattati con imatinib.

Figura 3: Tassi di MR4.5 nel tempo - tutti i pazienti randomizzati in uno studio di fase 3 su pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi



In ogni gruppo di rischio, determinato secondo il punteggio Hasford, la percentuale di MMR, in qualsiasi momento, è stata più elevata nel gruppo SPRYCEL rispetto al gruppo imatinib (rischio basso: 90% e 69%, rischio intermedio: 71% e 65%, rischio alto: 67% e 54%, rispettivamente).

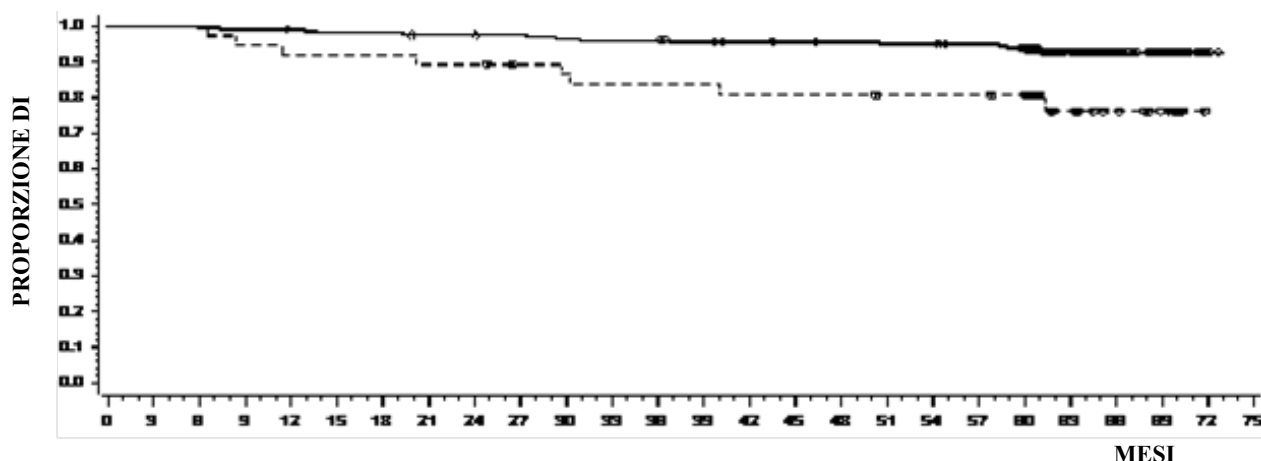
In un'analisi ulteriore, un maggior numero di pazienti trattati con dasatinib (84%) ha ottenuto una risposta molecolare precoce (definita come livelli BCR-ABL \leq 10% a 3 mesi) rispetto ai pazienti trattati con imatinib (64%). I pazienti che raggiungono una risposta molecolare precoce hanno un rischio più basso di trasformazione, un tasso più alto di sopravvivenza libera da progressione (PFS) ed un tasso più alto di sopravvivenza globale (OS), come mostrato nella Tabella 10.

Tabella 10: Pazienti trattati con dasatinib con BCR-ABL \leq 10% e $>$ 10% a 3 mesi

Dasatinib N = 235	Pazienti con BCR-ABL \leq 10% a 3 mesi	Pazienti con BCR-ABL $>$ 10% a 3 mesi
Numero di pazienti (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Trasformazione a 60 mesi, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Tasso di PFS a 60 mesi (95% IC)	92,0% (89,6-95,2)	73,8% (52,0-86,8)
Tasso di OS a 60 mesi (95% IC)	93,8% (89,3-96,4)	80,6% (63,5-90,2)

La sopravvivenza globale (OS) ad ogni specifico timepoint è illustrata graficamente nella Figura 4. Il tasso di OS è stato costantemente più alto nei pazienti trattati con dasatinib che hanno raggiunto dei livelli di BCR-ABL \leq 10% a 3 mesi rispetto a quelli che non hanno raggiunto questi livelli.

Figura 4: Landmark plot per la sopravvivenza globale per dasatinib in rapporto ai livelli di BCR-ABL ($\leq 10\%$ o $> 10\%$) a 3 mesi in uno studio di fase 3 su pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
≤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

GRUPPO	# DECESSI / # Land Patient	MEDIANA (95% IC)	HAZARD RATIO (95% CI)
≤10%	14/198	(. - .)	0,29 (0,12 - 0,69)
>10%	8/37	(. - .)	

La progressione della malattia è stata definita come un aumento dei globuli bianchi nonostante una appropriata gestione terapeutica, perdita di CHR, perdita di CyR o CCyR, progressione alla fase accelerata o alla fase blastica o decesso. La percentuale stimata di PFS a 60 mesi era 88,9% (IC: 84%-92,4%) sia per i gruppi di trattamento dasatinib sia per quelli imatinib. A 60 mesi, la trasformazione verso la fase accelerata o blastica si è verificata in meno pazienti trattati con dasatinib (n = 8; 3%) rispetto ai pazienti trattati con imatinib (n = 15; 5,8%). Le percentuali stimate di sopravvivenza a 60 mesi per i pazienti trattati con dasatinib e imatinib sono state del 90,9% (IC: 86,6%-93,8%) e 89,6% (IC: 85,2%-92,8%), rispettivamente. Non ci sono state differenze nell'OS (HR 1,01, 95% IC: 0,58-1,73, p=0,9800) e nella PFS (HR 1,00; 95% IC: 0,58-1,72, p=0,9998) tra dasatinib e imatinib.

Nei pazienti che presentano progressione della malattia o vanno incontro ad interruzione della terapia con dasatinib o imatinib, il sequenziamento BCR-ABL è stato effettuato sui campioni di sangue dei pazienti laddove disponibili. Percentuali simili di mutazione sono state osservate in entrambi i bracci di trattamento. Le mutazioni identificate nei pazienti trattati con dasatinib sono state T315I, F317I/L e V299L. Nel braccio di trattamento imatinib è stato identificato un diverso spettro di mutazione. Sulla base dei dati *in vitro* sembra che dasatinib non sia attivo contro la mutazione T315I.

LMC in fase cronica - Resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib

Sono stati effettuati due studi clinici in pazienti resistenti o intolleranti ad imatinib; l'endpoint primario di efficacia in questi studi è stato una risposta citogenetica maggiore (MCyR).

Studio 1

E' stato condotto uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, non comparativo in cui pazienti che hanno fallito il trattamento iniziale con 400 o 600 mg di imatinib sono stati randomizzati (2:1) a ricevere dasatinib (70 mg due volte al giorno) o imatinib (400 mg due volte al giorno). E' stato possibile il crossover all'altro braccio di trattamento per i pazienti che hanno mostrato evidenza di progressione di malattia o intolleranza non gestibile con modificazioni di dose. L'endpoint primario

era l'MCyR a 12 settimane. Sono disponibili i risultati per 150 pazienti: 101 randomizzati a dasatinib e 49 a imatinib (tutti resistenti a imatinib). Il tempo mediano dalla diagnosi alla randomizzazione è stato di 64 mesi nel gruppo trattato con dasatinib e 52 mesi in quello con imatinib. Tutti i pazienti erano pesantemente pretrattati. Il 93% dell'intera popolazione di pazienti aveva ottenuto una risposta ematologica completa (CHR) al precedente trattamento con imatinib. Una precedente risposta citogenetica maggiore (MCyR) a imatinib era stata ottenuta rispettivamente dal 28% e dal 29% dei pazienti nei bracci randomizzati dasatinib e imatinib.

La durata mediana del trattamento è stata di 23 mesi per dasatinib (con il 44% dei pazienti trattati per più di 24 mesi fino a oggi) e 3 mesi per imatinib (con il 10% dei pazienti trattati per più di 24 mesi fino a oggi). Il 93% dei pazienti nel braccio con dasatinib e l'82% dei pazienti nel braccio con imatinib ha ottenuto una CHR prima del *crossover*.

A 3 mesi, una MCyR si è verificata più spesso nel braccio con dasatinib (36%) rispetto al braccio con imatinib (29%). E' da notare che una risposta citogenetica completa (CCyR) è stata riportata nel 22% dei pazienti nel braccio con dasatinib mentre solo nell'8% dei pazienti nel braccio con imatinib. Con un trattamento più lungo ed un follow-up (mediano di 24 mesi), una MCyR è stata raggiunta nel 53% dei pazienti trattati con dasatinib (CCyR nel 44%) e il 33% dei pazienti trattati con imatinib (CCyR nel 18%) prima del *crossover*. Tra i pazienti che avevano ricevuto 400 mg di imatinib prima di entrare nello studio, una MCyR è stata raggiunta nel 61% dei pazienti nel braccio con dasatinib e 50% nel braccio con imatinib.

Sulla base della valutazione di Kaplan-Meier, la percentuale di pazienti che ha mantenuto una MCyR per 1 anno è stata del 92% (95% IC: [85%-100%]) per dasatinib (CCyR 97%, 95% IC: [92%-100%]) e del 74% (95% IC: [49%-100%]) per imatinib (CCyR 100%). La percentuale dei pazienti che ha mantenuto una MCyR per 18 mesi è stata del 90% (95% IC: [82%-98%]) per dasatinib (CCyR 94%, 95% IC: [87%-100%]) e del 74% (95% IC: [49%-100%]) per imatinib (CCyR 100%).

Sulla base della valutazione di Kaplan-Meier, la percentuale dei pazienti che ha avuto 1 anno di sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata del 91% (95% IC: [85%-97%]) per dasatinib e del 73% (95% IC: [54%-91%]) per imatinib. La percentuale dei pazienti che hanno avuto PFS a 2 anni è stata dell'86% (95% IC: [78%-93%]) per dasatinib e del 65% (95% IC: [43%-87%]) per imatinib.

In totale, il 43% dei pazienti nel braccio con dasatinib e l'82% nel braccio con imatinib ha riportato un fallimento del trattamento, definito come progressione di malattia o *crossover* all'altro trattamento (assenza di risposta, intolleranza al medicinale in studio, ecc.).

L'indice di risposta molecolare maggiore (definito come BCR-ABL/ controllo del trascritto $\leq 0,1\%$ con la RQ-PCR in campioni di sangue periferico) prima del *crossover* era del 29% per dasatinib e del 12% per imatinib.

Studio 2

E' stato condotto uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in pazienti resistenti o intolleranti a imatinib (cioè pazienti che hanno riportato tossicità significativa durante il trattamento con imatinib che ha impedito un ulteriore trattamento).

In totale 387 pazienti hanno ricevuto 70 mg due volte al giorno di dasatinib (288 resistenti e 99 intolleranti). Il tempo mediano dalla diagnosi all'inizio del trattamento è stato di 61 mesi. La maggior parte dei pazienti (53%) aveva ricevuto un precedente trattamento con imatinib per più di 3 anni. La maggioranza dei pazienti resistenti (72%) aveva ricevuto > 600 mg di imatinib. Oltre all'imatinib, il 35% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia citotossica, il 65% aveva già ricevuto interferone ed il 10% era stato sottoposto a trapianto di cellule staminali. Il 38% dei pazienti aveva al basale mutazioni note come causa di resistenza all'imatinib. La durata mediana del trattamento con dasatinib è stata di 24 mesi con il 51% dei pazienti trattati per > 24 mesi fino ad oggi. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 11. La MCyR è stata raggiunta nel 55% dei pazienti resistenti ad imatinib e nell'82% dei pazienti intolleranti ad imatinib. Con un follow-up minimo di 24 mesi, 21 dei 240 pazienti, che avevano raggiunto la MCyR, hanno progredito e la durata mediana della MCyR non è stata raggiunta.

Sulla base della valutazione di Kaplan-Meier, il 95% (95% IC: [92%-98%]) dei pazienti ha mantenuto la MCyR per 1 anno e l'88% (95% IC: [83%-93%]) ha mantenuto la MCyR per 2 anni. La proporzione dei pazienti che ha mantenuto la CCyR per un anno è stata del 97% (95% IC: [94%-99%]) e per 2 anni è stata del 90% (95% IC: [86%-95%]). Il 42% dei pazienti resistenti ad imatinib senza precedente MCyR ad imatinib (n= 188) hanno raggiunto la MCyR con dasatinib.

Ci sono state 45 diverse mutazioni BCR-ABL nel 38% dei pazienti arruolati in questo studio. Risposte ematologiche complete o MCyR è stata raggiunta in pazienti che presentavano una varietà di mutazioni BCR-ABL associate con resistenza ad imatinib eccetto T315I. La percentuale di MCyR a 2 anni era simile se i pazienti avevano una qualunque mutazione basale BCR-ABL, mutazione P-loop, o nessuna mutazione (63%, 61% e 62%, rispettivamente).

Tra i pazienti resistenti ad imatinib, la percentuale stimata di PFS è stata dell'88% (95% IC: [84%-92%]) ad 1 anno e del 75% (95% IC: [69%-81%]) a 2 anni. Tra i pazienti intolleranti ad imatinib, la percentuale stimata di PFS è stata del 98% (95% IC: [95%-100%]) ad 1 anno e del 94% (95% IC: [88%-99%]) a 2 anni.

La percentuale della risposta molecolare maggiore a 24 mesi era del 45% (35% per pazienti resistenti ad imatinib e 74% per pazienti intolleranti ad imatinib).

LMC in fase accelerata

E' stato condotto uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in pazienti intolleranti o resistenti a imatinib. Un totale di 174 pazienti (161 resistenti e 13 intolleranti a imatinib) ha ricevuto 70 mg due volte al giorno di dasatinib. Il tempo mediano dalla diagnosi all'inizio del trattamento è stato di 82 mesi. La durata mediana del trattamento con dasatinib è stata di 14 mesi con il 31% dei pazienti trattati per > 24 mesi fino ad oggi. La percentuale della risposta molecolare maggiore (valutata su 41 pazienti con una CCyR) è stata del 46% a 24 mesi. Ulteriori risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 11.

LMC in fase blastica mieloide

E' stato condotto uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in pazienti intolleranti o resistenti a imatinib. In totale 109 pazienti (99 resistenti e 10 intolleranti a imatinib) hanno ricevuto 70 mg due volte al giorno di dasatinib. Il tempo mediano dalla diagnosi all'inizio del trattamento è stato di 48 mesi. La durata mediana del trattamento con dasatinib è stata di 3,5 mesi con il 12% dei pazienti trattati per > 24 mesi fino ad oggi. La percentuale della risposta molecolare maggiore (valutata su 19 pazienti con una CCyR) è stata del 68% a 24 mesi. Ulteriori risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 11.

LMC in fase blastica linfoide e LLA Ph+

E' stato condotto uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in pazienti con LMC in fase blastica linfoide o LLA Ph+ intolleranti o resistenti ad una precedente terapia con imatinib. In totale 48 pazienti (42 resistenti e 6 intolleranti a imatinib) con LMC in fase blastica linfoide hanno ricevuto 70 mg due volte al giorno di dasatinib. Il tempo mediano dalla diagnosi all'inizio del trattamento è stato di 28 mesi. La durata mediana del trattamento con dasatinib è stata di 3 mesi con 2% dei pazienti trattati per > 24 mesi fino ad oggi. La percentuale della risposta molecolare maggiore (stabilita sui 22 pazienti trattati con una CCyR) è stata del 50% a 24 mesi. Inoltre 46 pazienti con LLA Ph+ (44 resistenti e 2 intolleranti a imatinib) hanno ricevuto 70 mg due volte al giorno di dasatinib. Il tempo mediano dalla diagnosi all'inizio del trattamento è stato di 18 mesi. La durata mediana del trattamento con dasatinib è stata di 3 mesi con il 7% dei pazienti trattati per > 24 mesi fino ad oggi. La percentuale della risposta molecolare maggiore (valutata sui 25 pazienti trattati con una CCyR) è stata del 52% a 24 mesi. Ulteriori risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 11. Da notare che le risposte ematologiche maggiori (MaHR) sono state ottenute rapidamente (la maggior parte entro 35 giorni dalla prima somministrazione di dasatinib per pazienti con LMC in fase blastica linfoide ed entro 55 giorni per pazienti con LLA Ph+).

Tabella 11: L'efficacia di SPRYCEL negli studi di fase II a braccio singolo^a

	Cronica (n= 387)	Accelerata (n= 174)	Blastica mieloide (n= 109)	Blastica linfoide (n= 48)	LLA Ph+ (n= 46)
Percentuale di risposta ematologica^b (%)					
MaHR (95% IC)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% IC)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% IC)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Durata della MaHR (%; stima Kaplan-Meier)					
1 anno	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 anni	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Risposta citogenetica^c (%)					
MCyR (95% IC)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% IC)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Sopravvivenza (%; stima Kaplan-Meier)					
Libera da					
Progressione					
1 anno	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 anni	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Totale					
1 anno	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 anni	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

I dati descritti in questa tabella derivano da studi durante i quali è stata utilizzata una dose di partenza di 70 mg due volte al giorno. Vedere paragrafo 4.2 per la dose di partenza raccomandata.

^a I numeri in grassetto sono i risultati degli endpoint primari.

^b Criteri della risposta ematologica (tutte le risposte sono state confermate dopo 4 settimane): risposta ematologica maggiore (MaHR) = risposta ematologica completa (CHR) + nessuna evidenza di leucemia (NEL).

CHR (LMC cronica): WBC ≤ ULN, piastrine < 450.000/mm³, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, <5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili nel sangue periferico <20%, e assenza di coinvolgimento extra midollare.

CHR (LMC avanzata/ LLA Ph+): WBC ≤ ULN, ANC ≥ 1.000/mm³, piastrine ≥ 100.000/mm³, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, blasti nel midollo osseo ≤ 5%, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili nel sangue periferico < 20%, e assenza di coinvolgimento extra midollare.

NEL: stessi criteri come per CHR ma ANC ≥ 500/mm³ e < 1.000/mm³, o piastrine ≥ 20.000/mm³ e ≤ 100.000/mm³.

^c Criteri della risposta citogenetica: completa (0% di metafasi Ph+) o parziale (> 0%-35%). Risposta citogenetica maggiore (MCyR) (0%-35%) comprende sia le risposte complete che quelle parziali.

n/a = non applicabile; IC = intervallo di confidenza; ULN = limite superiore della norma.

L'effetto dopo il trattamento con dasatinib su pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo non è stato pienamente valutato.

Studi clinici di fase III in pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica mieloide e LLA Ph+ resistenti o intolleranti a imatinib

Due studi aperti randomizzati sono stati condotti per valutare l'efficacia di dasatinib somministrato una volta al giorno rispetto a dasatinib somministrato due volte al giorno. I risultati che seguono sono relativi ad un follow-up minimo di 2 anni e 7 anni dopo l'inizio della terapia con dasatinib.

Studio 1

Nello studio condotto nella LMC in fase cronica, l'obiettivo primario era la MCyR in pazienti resistenti all'imatinib. Come principale obiettivo secondario è stata studiata la MCyR in rapporto alla dose totale giornaliera nei pazienti resistenti all'imatinib. Sono state inoltre valutate la durata della MCyR, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale. Un totale di 670 pazienti, di cui 497 resistenti all'imatinib, sono stati randomizzati a ricevere dasatinib 100 mg una volta al giorno, 140 mg una volta al giorno, 50 mg due volte al giorno, o 70 mg due volte al giorno. La durata mediana di trattamento per tutti i pazienti ancora in terapia con un follow-up minimo di 5 anni (n=205) era 59 mesi (range 28-66 mesi). La durata mediana di trattamento per tutti i pazienti a 7 anni di follow-up era 29,8 mesi (range < 1-92,9 mesi).

L'efficacia è stata raggiunta in tutti i gruppi in trattamento con la schedula giornaliera dimostrando un'efficacia paragonabile (non inferiorità) alla schedula due volte al giorno rispetto all'obiettivo primario sull'efficacia (differenza in MCyR 1,9%; intervallo di confidenza del 95% [-6,8% - 10,6%]); comunque, il regime di 100 mg una volta al giorno ha dimostrato una migliore sicurezza e tollerabilità. I risultati di efficacia sono riportati nelle Tabelle 12 e 13.

Tabella 12: Efficacia di SPRYCEL in uno studio di fase III per la definizione della dose ottimale: LMC in fase cronica resistente o intollerante a imatinib (risultati a 2 anni)^a

Tutti i pazienti	n=167
Pazienti resistenti a imatinib	n=124
Percentuale di risposta ematologica^b (%) (95% IC)	
CHR	92% (86-95)
Risposta citogenetica^c (%) (95% IC)	
MCyR	
Tutti i pazienti	63% (56-71)
Pazienti resistenti a imatinib	59% (50-68)
CCyR	
Tutti i pazienti	50% (42-58)
Pazienti resistenti a imatinib	44% (35-53)
Risposta molecolare maggiore in pazienti che raggiungono CCyR^d (%) (95% IC)	
Tutti i pazienti	69% (58-79)
Pazienti resistenti a imatinib	72% (58-83)

^a Risultati riportati per la dose iniziale raccomandata di 100 mg una volta al giorno.

^b Criteri della risposta ematologica (tutte le risposte confermate dopo 4 settimane): completa risposta ematologica (CHR) (LMC cronica): WBC ≤ ULN, piastrine < 450.000/mm³, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili nel sangue periferico < 20%, e assenza di coinvolgimento extramidollare.

^c Criteri della risposta citogenetica: completa (0% metafasi Ph+) o parziale (> 0%-35%). MCyR (0%-35%) comprende sia le risposte complete che quelle parziali.

^d Criteri della risposta molecolare maggiore: definiti come BCR-ABL/trascritto di controllo ≤ 0,1% con la RQ-PCR in campioni di sangue periferico.

Tabella 13: Efficacia a lungo termine di SPRYCEL in uno studio di fase 3 per la definizione della dose ottimale: pazienti con LMC in fase cronica resistenti o intolleranti a imatinib^a

	Periodo minimo di follow-up			
	1 anno	2 anni	5 anni	7 anni
Risposta molecolare maggiore				
Tutti i pazienti	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pazienti resistenti a imatinib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pazienti intolleranti a imatinib	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Sopravvivenza libera da progressione^b				
Tutti i pazienti	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Pazienti resistenti a imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Pazienti intolleranti a imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Sopravvivenza globale				
Tutti i pazienti	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Pazienti resistenti a imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Pazienti intolleranti a imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Risultati riportati per la dose iniziale raccomandata di 100 mg una volta al giorno.

^b La progressione è stata definita come aumento della conta di WBC, perdita di CHR o MCyR, aumento $\geq 30\%$ delle metafasi Ph+, malattia in fase accelerata/blastica confermata o morte. La PFS è stata analizzata sul principio intent-to-treat e i pazienti sono stati seguiti per eventi inclusa la terapia susseguente.

Sulla base della valutazione di Kaplan-Meier, la proporzione di pazienti trattati con dasatinib 100 mg una volta al giorno che hanno mantenuto una MCyR per 18 mesi è stata del 93% (95% IC: [88% - 98%]).

L'efficacia è stata valutata anche in pazienti intolleranti a imatinib. In questa popolazione di pazienti che ha ricevuto 100 mg una volta al giorno, la MCyR è stata raggiunta nel 77% e la CCyR nel 67%.

Studio 2

Nello Studio condotto nella LMC in fase avanzata e LLA Ph+ l'obiettivo primario era MaHR. In totale 611 pazienti sono stati randomizzati a ricevere dasatinib 140 mg una volta al giorno o 70 mg due volte al giorno. La durata mediana del trattamento è stata approssimativamente di 6 mesi (range 0,03-31 mesi).

La schedula una volta al giorno ha dimostrato un'efficacia paragonabile (non inferiorità) alla schedula due volte al giorno rispetto all'obiettivo primario sull'efficacia (differenza in MaHR 0,8%; intervallo di confidenza del 95%[-7,1% - 8,7%]); comunque, il regime di 140 mg una volta al giorno ha dimostrato una migliore sicurezza e tollerabilità.

Le percentuali di risposta sono riportate nella Tabella 14.

Tabella 14: Efficacia di SPRYCEL in uno studio di fase III per la definizione della dose ottimale: LMC in fase avanzata e LLA Ph+ (risultati a due anni)^a

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

^a Risultati riportati per la dose iniziale raccomandata di 140 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

^b Criteri di risposta ematologica (tutte le risposte confermate dopo 4 settimane): risposta ematologica maggiore (MaHR) = risposta ematologica completa (CHR) + nessuna evidenza di leucemia (NEL).

CHR: WBC \leq ULN, ANC $\geq 1.000/\text{mm}^3$, piastrine $\geq 100.000/\text{mm}^3$, nessuna presenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, $\leq 5\%$ di blasti nel midollo osseo, $< 5\%$ di mielociti più metamielociti nel sangue periferico, $< 20\%$ di basofili nel sangue periferico e nessun coinvolgimento extramidollare.

NEL: stessi criteri della CHR ma ANC tra $\geq 500/\text{mm}^3$ e $< 1.000/\text{mm}^3$, o piastrine tra $\geq 20.000/\text{mm}^3$ e $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c MCyR comprende sia le risposte complete (0% Ph+ metafasi) che le parziali ($> 0\%$ -35%).

IC = intervallo di confidenza; ULN = limite superiore della norma.

In pazienti con LMC in fase accelerata trattati con 140 mg una volta al giorno, la durata mediana della MaHR e la sopravvivenza globale mediana non sono state raggiunte e la PFS mediana è stata di 25 mesi.

In pazienti con LMC in fase blastica mieloide trattati con il regime di 140 mg una volta al giorno, la durata mediana della MaHR è stata di 8 mesi, la PFS mediana è stata di 4 mesi e la sopravvivenza globale mediana è stata di 8 mesi. In pazienti con LMC in fase blastica linfoide trattati con il regime di 140 mg una volta al giorno, la durata mediana della MaHR è stata di 5 mesi, la PFS mediana è stata di 5 mesi e la sopravvivenza globale mediana è stata di 11 mesi.

In pazienti con LLA Ph+ trattati con un regime di 140 mg una volta al giorno, la durata mediana della MaHR è stata di 5 mesi, la PFS mediana è stata di 4 mesi e la sopravvivenza globale mediana è stata di 7 mesi.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con LMC

Dei 130 pazienti con LMC in fase cronica trattati in due studi pediatrici, uno studio di Fase I, in aperto, non randomizzato, di dose ranging ed uno studio di Fase II, in aperto, non randomizzato, 84 pazienti (esclusivamente dallo studio di Fase II) hanno presentato LMC in fase cronica di nuova diagnosi e 46 pazienti (17 dello studio di Fase I e 29 dello studio di Fase II) sono risultati resistenti o intolleranti al precedente trattamento con imatinib. Novantasette dei 130 pazienti pediatrici con LMC in fase cronica sono stati trattati con SPRYCEL compresse 60 mg/m² una volta al giorno (dose massima di 100 mg una volta al giorno nei pazienti con area di superficie corporea (BSA) elevata). I pazienti sono stati trattati fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

I principali endpoint di efficacia sono stati: risposta citogenetica completa (CCyR), risposta citogenetica maggiore (MCyR) e risposta molecolare maggiore (MMR). I risultati sono riportati nella Tabella 15.

Tabella 15: Efficacia di SPRYCEL in pazienti pediatrici con LMC in fase cronica
Risposta cumulativa nel tempo per periodo minimo di follow up

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

^a Pazienti dello studio pediatrico di Fase II con LMC in fase cronica di nuova diagnosi trattati con la formulazione in compresse per uso orale

^b Pazienti degli studi pediatrici di Fase I e Fase II con LMC in fase cronica resistente o intollerante a imatinib trattati con la formulazione in compresse per uso orale

Nello studio pediatrico di Fase I, dopo un follow up minimo di 7 anni tra i 17 pazienti con LMC in fase cronica resistente o intollerante a imatinib, la durata mediana di PFS è stata di 53,6 mesi ed il tasso di OS è stato di 82,4%.

Nello studio pediatrico di Fase II, nei pazienti che hanno ricevuto la formulazione in compresse, il tasso di PFS stimato a 24 mesi è stato di 94,0% (82,6; 98,0) nei 51 pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi e di 81,7% (61,4; 92,0) nei 29 pazienti con LMC in fase cronica resistente/intollerante a imatinib. Dopo 24 mesi di follow up, la OS è stata del 100% nei pazienti con nuova diagnosi e del 96,6% nei pazienti resistenti o intolleranti a imatinib.

Nello studio pediatrico di Fase II, un paziente con nuova diagnosi e 2 pazienti resistenti o intolleranti a imatinib hanno presentato progressione della LMC alla fase blastica.

Trentatré pazienti pediatrici con LMC in fase cronica di nuova diagnosi hanno ricevuto SPRYCEL polvere per sospensione orale ad una dose di 72 mg/m². Questa dose rappresenta un'esposizione del 30% inferiore rispetto alla dose raccomandata (vedere paragrafo 5.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di SPRYCEL polvere per sospensione orale). In questi pazienti, CCyR e MMR sono stati CCyR: 87,9% [95% IC: (71,8-96,6)] e MMR: 45,5% [95% IC: (28,1-63,6)] a 12 mesi.

Nei pazienti pediatrici con LMC in fase cronica trattati con dasatinib e precedentemente esposti a imatinib, le mutazioni rilevate alla fine del trattamento sono state: T315A, E255K e F317L. Tuttavia, E255K e F317L erano state rilevate anche prima del trattamento. Non sono state rilevate mutazioni in pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi alla fine del trattamento.

Pazienti pediatrici con LLA

L'efficacia di SPRYCEL in combinazione con chemioterapia è stata valutata in uno studio registrativo su pazienti pediatrici con più di un anno di età con LLA Ph+ di nuova diagnosi.

In questo studio multicentrico, a controllo storico di Fase II di dasatinib aggiunto a chemioterapia standard 106 pazienti pediatrici con LLA Ph + di nuova diagnosi, di cui 104 pazienti con LLA Ph + confermata, hanno ricevuto dasatinib a una dose giornaliera di 60 mg/m² in un regime di dosaggio continuo per un massimo di 24 mesi, in combinazione con chemioterapia. Ottantadue pazienti hanno ricevuto esclusivamente dasatinib compresse e 24 pazienti hanno ricevuto dasatinib in polvere per sospensione orale almeno una volta, 8 dei quali hanno ricevuto esclusivamente dasatinib in polvere per sospensione orale. Il regime chemioterapico di base era lo stesso utilizzato nello studio AIEOP-BFM ALL 2000 (protocollo chemioterapico standard multi-agente chemioterapico). L'endpoint principale di sicurezza era la sopravvivenza libera da eventi a 3 anni (EFS), che è stata del 65.5% (55.5, 73.7).

Il tasso di malattia residua minima (MRD) negativa valutato mediante riarrangiamento Ig/TCR era del 71,7% al termine del consolidamento in tutti i pazienti trattati. Quando questa percentuale si riferiva agli 85 pazienti con Ig/TCR valutabili, la stima era dell'89,4%. I tassi di MRD negativa alla fine dell'induzione e del consolidamento misurati mediante citometria a flusso erano rispettivamente del 66,0% e 84,0%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di dasatinib è stata valutata in 229 soggetti adulti sani ed in 84 pazienti.

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, dasatinib è rapidamente assorbito nei pazienti, con picchi di concentrazione tra 0,5 e 3 ore. A seguito di somministrazione orale, l'aumento nell'esposizione media (AUC_τ) è approssimativamente proporzionale all'aumento della dose per dosi variabili da 25 a 120 mg due volte al giorno. L'emivita terminale media totale di dasatinib nei pazienti è approssimativamente di 5-6 ore.

I dati relativi alla somministrazione in soggetti sani di una dose singola da 100 mg di dasatinib, 30 minuti dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, mostrano un aumento del 14% dell'AUC media del dasatinib. La somministrazione 30 minuti prima di un pasto a basso contenuto di grassi ha mostrato un aumento del 21% dell'AUC media del dasatinib. Gli effetti del cibo osservati non rappresentano cambiamenti clinicamente rilevanti sull'esposizione. La variabilità dell'esposizione a dasatinib è più elevata a digiuno (47% CV) rispetto ad un pasto a basso contenuto di grassi (39% CV) e ad alto contenuto di grassi (32% CV).

Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione di pazienti, è stato stimato che la variabilità dell'esposizione a dasatinib è dovuta principalmente alla variabilità inter-occasionale della biodisponibilità (44% CV) e, in misura minore, alla variabilità inter-individuale della biodisponibilità ed alla variabilità inter-individuale della clearance (30% e 32% CV, rispettivamente). Non si prevede che la variabilità inter-occasionale casuale della variabilità influenzi l'esposizione cumulativa e l'efficacia o la sicurezza.

Distribuzione

Dasatinib ha mostrato nei pazienti un ampio volume apparente di distribuzione (2.505 L), con un coefficiente di variazione (CV% 93%), suggerendo che il medicinale è largamente distribuito nello spazio extravascolare. Alle concentrazioni clinicamente rilevanti di dasatinib, il legame alle proteine plasmatiche, sulla base degli esperimenti *in vitro*, è stato approssimativamente del 96%.

Biotrasformazione

Dasatinib è largamente metabolizzato nell'uomo con molteplici enzimi coinvolti nella generazione dei metaboliti. A seguito di somministrazione di 100 mg di dasatinib [¹⁴C]-marcato in soggetti sani, il dasatinib immodificato rappresentava il 29% della radioattività plasmatica circolante. La concentrazione plasmatica e l'attività misurata *in vitro* indicano che i metaboliti di dasatinib verosimilmente non giocano un ruolo principale nella farmacologia osservata del prodotto. CYP3A4 è l'enzima principale responsabile del metabolismo del dasatinib.

Eliminazione

L'emivita media del dasatinib va da 3 a 5 ore. La clearance orale apparente media è 363,8 L/hr (CV% 81,3%).

L'eliminazione avviene principalmente attraverso le feci, la maggior parte in forma di metaboliti. A seguito di una dose orale singola di dasatinib [¹⁴C]-marcato, approssimativamente l'89% della dose è stata eliminata entro 10 giorni, con il 4% e l'85% della radioattività ritrovata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Dasatinib immodificato rappresentava lo 0,1% ed il 19% della dose rispettivamente nell'urina e nelle feci, con la restante quota costituita da metaboliti.

Insufficienza epatica e renale

L'effetto dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di una dose singola di dasatinib è stato valutato su 8 soggetti con insufficienza epatica moderata che avevano ricevuto una dose da 50 mg e su 5 soggetti con insufficienza epatica grave che avevano ricevuto una dose da 20 mg confrontati a volontari sani che avevano ricevuto una dose di dasatinib da 70 mg. La C_{max} media e l'AUC di dasatinib aggiustate per la dose da 70 mg sono diminuite, rispettivamente, del 47% e dell'8% nei soggetti con insufficienza epatica moderata confrontati con i soggetti con funzionalità epatica normale. In soggetti con insufficienza epatica grave, la C_{max} media e l'AUC di dasatinib aggiustate per la dose da 70 mg sono diminuite, rispettivamente, del 43% e del 28% confrontati con i soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Dasatinib e i suoi metaboliti non sono escreti in misura significativa attraverso i reni.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di dasatinib è stata valutata in 104 pazienti pediatrici con leucemia o tumori solidi (72 hanno ricevuto la formulazione in compresse e 32 la polvere per sospensione orale).

In uno studio di farmacocinetica pediatrica, l'esposizione al dasatinib dose-normalizzata (C_{avg}, C_{min} and C_{max}) appare simile tra 21 pazienti con LMC in fase cronica e 16 pazienti con LLA Ph+.

La farmacocinetica della formulazione in compresse di dasatinib è stata valutata in 72 pazienti pediatrici con leucemia recidivante o refrattaria o tumori solidi a dosi orali compresse tra 60 e 120 mg/m² una volta al giorno e tra 50 e 110 mg/m² due volte al giorno. I dati aggregati di due studi hanno dimostrato che dasatinib è stato rapidamente assorbito. È stato osservato un T_{max} medio tra 0,5 e 6 ore con un'emivita media compresa tra 2 e 5 ore a tutti i livelli di dose e gruppi di età. La

farmacocinetica di dasatinib ha mostrato una dose-proporzionalità con un aumento dose correlato dell'esposizione osservato nei pazienti pediatrici. Non vi è stata alcuna differenza significativa della farmacocinetica di dasatinib tra i bambini e gli adolescenti. Le medie geometriche di C_{max} , AUC (0-T) e AUC (INF) di dasatinib dose normalizzato sono apparse simili nei bambini e negli adolescenti a diversi livelli di dose. Secondo quanto previsto da una simulazione basata su un modello di farmacocinetica di popolazione (PPK), la raccomandazione per il dosaggio basata sulle fasce di peso corporeo descritta per la formulazione in compresse nel paragrafo 4.2, fornirebbe un'esposizione simile alla dose di 60 mg/m² delle compresse. Tali dati devono essere presi in considerazione se i pazienti devono passare dalle compresse alla polvere per sospensione orale o viceversa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo non-clinico di sicurezza del dasatinib è stato valutato in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo* su topi, ratti, scimmie e conigli.

Le tossicità principali si sono verificate a carico dei sistemi gastrointestinale, ematopoietico e linfatico. La tossicità gastrointestinale è stata dose limitante nei ratti e nelle scimmie, in quanto l'intestino era un organo bersaglio costante. Nei ratti, le diminuzioni da minime a lievi nei parametri degli eritrociti sono state accompagnate da cambiamenti del midollo osseo; variazioni simili si sono verificate con incidenza più bassa nelle scimmie. Tossicità linfoide nei ratti si è manifestata come deplezione linfoide dei linfonodi, della milza e del timo e diminuzione di peso degli organi linfatici. Le modifiche a carico dei sistemi gastrointestinale, ematopoietico e linfatico erano reversibili dopo interruzione del trattamento.

I cambiamenti renali nelle scimmie trattate fino a 9 mesi sono stati limitati ad un aumento della mineralizzazione renale di fondo. In uno studio con dose singola orale, nelle scimmie è stata osservata emorragia cutanea non osservata in studi con dosi ripetute sia nelle scimmie che nei ratti. *In vitro*, dasatinib ha inibito nei ratti l'aggregazione piastrinica e prolungato *in vivo* il tempo di sanguinamento cuticolare, ma non ha causato emorragie spontanee.

L'attività *in vitro* di dasatinib nell'analisi dei canali delle fibre hERG e del Purkinje ha suggerito un potenziale per il prolungamento della ripolarizzazione ventricolare cardiaca (intervallo QT). Comunque, in uno studio con dose singola *in vivo* su scimmie vigili monitorate per telemetria, non ci sono stati cambiamenti nell'intervallo QT o nella forma dell'onda elettrocardiografica.

Dasatinib non si è dimostrato mutagenico quando testato con un'analisi delle cellule batteriche *in vitro* (test di Ames) né genotossico in uno studio *in vivo* con un test del micronucleo di topo. Dasatinib è stato considerato clastogenico *in vitro* su cellule di Ovaio di Criceto Cinese (CHO) in divisione.

In uno studio convenzionale sullo sviluppo embrionale precoce e sulla fertilità nel ratto, dasatinib non ha influenzato la fertilità maschile o femminile ma ha indotto embriofetali a dosi simili a quelli di esposizione clinica nell'uomo. Negli studi sullo sviluppo embriofetale, dasatinib ha, allo stesso modo, indotto lesioni embrionali con associata diminuzione della dimensione della cucciolata nei ratti così come alterazioni scheletriche fetali sia nei ratti sia nei conigli. Questi effetti si sono verificati a dosi che non hanno prodotto tossicità materna, indicando che dasatinib è un agente tossico selettivo per la riproduzione dall'impianto sino al completamento dell'organogenesi.

Nei topi, dasatinib ha indotto immunosoppressione dose-correlata ed efficacemente gestita riducendo la dose e/o modificando lo schema posologico. Dasatinib ha dimostrato un potenziale fototossico in un test *in vitro* mediante l'assunzione di rosso neutro nei fibroblasti del topo. *In vivo*, dasatinib è stato considerato non-fototossico dopo una somministrazione singola orale su topi femmina glabri con esposizione 3 volte superiore all'esposizione umana a seguito di somministrazione della dose terapeutica raccomandata (in base all'AUC).

In uno studio di carcinogenicità a 2 anni, ai ratti sono state somministrate dosi orali di dasatinib pari a 0,3, 1 e 3 mg/kg/die. La dose più alta ha determinato un livello di esposizione plasmatica (AUC) equivalente all'esposizione nell'uomo nell'intervallo di dose iniziale raccomandato da 100 a 140 mg al

giorno. Nelle femmine trattate con un' alta dose è stato notato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza combinata di carcinoma a cellule squamose e papilloma nell'utero e nella cervice e nei maschi trattati con una bassa dose è stato notato adenoma prostatico. La rilevanza per l'uomo di quanto riscontrato negli studi di carcinogenicità sui ratti non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Titanio biossido (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg e SPRYCEL 70 mg compresse rivestite con film
Blister Alu/Alu (blister calendarizzati o blister divisibili per dose unitaria)
Flacone in HDPE con chiusura in polipropilene a prova di bambino.

Astuccio contenente 56 compresse rivestite con film in 4 blister calendarizzati ciascuno da 14 compresse rivestite con film.

Astuccio contenente 60 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibili per dose unitaria.

Astuccio contenente 1 flacone con 60 compresse rivestite con film.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 100 mg e SPRYCEL 140 mg compresse rivestite con film
Blister Alu/Alu (blister divisibili per dose unitaria)
Flacone in HDPE con chiusura in polipropilene a prova di bambino.

Astuccio contenente 30 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibili per dose unitaria.

Astuccio contenente 1 flacone con 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le compresse rivestite con film hanno un nucleo rivestito con un film per evitare l'esposizione del personale sanitario alla sostanza attiva. È raccomandato l'uso di guanti in lattice o nitrile per l'appropriato smaltimento in caso di manipolazione di compresse frantumate o rotte inavvertitamente, al fine di minimizzare il rischio di esposizione cutanea.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SPRYCEL 20 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 novembre 2006

Data del rinnovo più recente: 15 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 10 mg/mL polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone di polvere per sospensione orale contiene 990 mg di dasatinib (come monoidrato). Dopo la ricostituzione, un flacone contiene 99 mL di sospensione orale. Ogni ml di sospensione orale contiene 10 mg di dasatinib (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di sospensione orale contiene circa 291 mg di saccarosio, 2,1 mg di sodio, 0,25 mg di sodio benzoato, 0,25 mg di acido benzoico, 0,017 mg di alcool benzilico e <10 ppm di anidride solforosa (E220).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.
Polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SPRYCEL è indicato per il trattamento di pazienti pediatriche con:

- leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica di nuova diagnosi o leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib.
- leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia (Ph+) di nuova diagnosi in combinazione con chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con leucemia.

Posologia

Il dosaggio è basato sul peso corporeo (vedere Tabella 1). Dasatinib è somministrato per via orale una volta al giorno sotto forma di SPRYCEL polvere per sospensione orale o compresse rivestite con film (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di SPRYCEL compresse rivestite con film). La dose deve essere ricalcolata ogni 3 mesi in funzione delle variazioni del peso corporeo o più spesso, se necessario. La compressa non è consigliata nei pazienti di peso inferiore a 10 kg; in questi pazienti deve essere utilizzata la polvere per sospensione orale. Si raccomanda l'incremento o la riduzione della dose sulla base della risposta e della tollerabilità del singolo paziente. Non vi è esperienza relativa al trattamento con SPRYCEL in bambini di età inferiore a 1 anno.

SPRYCEL compresse rivestite con film e SPRYCEL polvere per sospensione orale non sono bioequivalenti. I pazienti che sono in grado di deglutire le compresse e desiderano passare da SPRYCEL polvere per sospensione orale a SPRYCEL compresse o i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse e desiderano passare dalle compresse alla sospensione orale possono farlo, purché siano seguite correttamente le raccomandazioni posologiche per le singole formulazioni.

La dose iniziale giornaliera raccomandata di SPRYCEL polvere per sospensione orale per pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica o LLA Ph+ e pazienti adulti LMC Ph+ in fase cronica che non sono in grado di deglutire le compresse è riportata nella Tabella 1.

Tabella 1: Posologia di SPRYCEL polvere per sospensione orale nei pazienti con LMC Ph+ in fase cronica e nei pazienti pediatrici con LLA Ph+ (10 mg/mL sospensione dopo ricostituzione)

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera, mL (mg)
da 5 a <10 kg	4 mL (40 mg)
da 10 a <20 kg	6 mL (60 mg)
da 20 a < 30 kg	9 ml (90 mg)
da 30 a <45 kg	10,5 ml (105 mg)
almeno 45 kg	12 mL (120 mg)

La dose per l'uso della polvere per sospensione orale nei pazienti adulti con CML in fase accelerata, blastica mieloide o linfoide (fase avanzata) o LLA Ph+ non è stata determinata.

Durata del trattamento

Negli studi clinici, il trattamento con SPRYCEL negli adulti con LMC Ph+ in fase cronica, accelerata, LMC in fase blastica mieloide o linfoide (fase avanzata), o con LLA Ph+ e nei pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica è stato continuato fino alla progressione della malattia o fino a quando non è stato più tollerato dal paziente. L'effetto dell'interruzione del trattamento sull'andamento a lungo termine della malattia dopo il raggiungimento di una risposta citogenetica o molecolare [includere una risposta citogenetica completa (CCyR), una risposta molecolare maggiore (MMR) e MR4.5] non è stato studiato.

Negli studi clinici, il trattamento con SPRYCEL in pazienti pediatrici con LLA Ph+ è stato somministrato continuativamente, associato a successivi blocchi di regime chemioterapico, per una durata massima di due anni. Nei pazienti che ricevono un successivo trapianto di cellule staminali, SPRYCEL può essere somministrato per un ulteriore anno dopo il trapianto.

Per ottenere la dose raccomandata, SPRYCEL è disponibile in compresse rivestite con film da 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg e 140 mg e in polvere per sospensione orale (10 mg/ml di sospensione dopo ricostituzione). Si raccomanda l'incremento o la riduzione della dose sulla base della risposta e della tollerabilità del paziente.

Aumento della dose

I seguenti aumenti della dose riportati nella Tabella 2 sono consigliati nei pazienti pediatrici affetti da LMC Ph+ in fase cronica che non raggiungono una risposta ematologica, citogenetica e molecolare nei timepoint raccomandati, in accordo alle attuali linee guida di trattamento, e che tollerano il trattamento.

Tabella 2: Aumento della dose nei pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica

	Dose (dose massima giornaliera)	
	Dose iniziale	Incremento
Polvere per sospensione orale	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)

L'aumento della dose non è raccomandata nel caso dei pazienti pediatrici con LLA Ph+, poiché in questi pazienti SPRYCEL è somministrato in associazione a chemioterapia.

Adeguamento della dose in caso di reazioni avverse

Mielosoppressione

Negli studi clinici, la mielosoppressione è stata gestita con la sospensione, con la riduzione della dose o con l'interruzione della terapia. Sono state effettuate trasfusioni di piastrine ed emazie quando appropriato. Il fattore di crescita ematopoietico è stato utilizzato in pazienti con mielosoppressione resistente.

Le linee guida per le modifiche della dose nei pazienti pediatrici con LMC in fase cronica sono riassunte nella Tabella 3. Le linee guida relative ai pazienti pediatrici con LLA Ph+ trattati in combinazione con chemioterapia sono in un paragrafo separato dopo la tabella.

Tabella 3: Aggiustamenti della dose in caso di neutropenia e trombocitopenia in pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica

	Dose (dose massima giornaliera)		
	Dose iniziale di partenza	Riduzione di un livello di dose	Riduzione di due livelli di dose
1. Se la citopenia persiste per più di 3 settimane, controllare se la citopenia è correlata alla leucemia (aspirato o biopsia midollare).	Polvere per sospensione orale	4 mL (40 mg)	2 mL (20 mg)
		6 mL (60 mg)	4 mL (40 mg)
2. Se la citopenia non è correlata alla leucemia, interrompere il trattamento fino a quando ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$ e le piastrine $\geq 75 \times 10^9/L$ e riprendere alla dose iniziale di partenza o a una dose ridotta.		9 mL (90 mg)	6 mL (60 mg)
		10,5 mL (105 mg)	7 mL (70 mg)
		12 mL (120 mg)	8 mL (80 mg)
3. Se si verifica di nuovo la citopenia, ripetere l'aspirato/la biopsia midollare e riprendere il trattamento a una dose ridotta.			

ANC: conta assoluta dei neutrofilii

Nei pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica, in caso di recidiva di neutropenia o trombocitopenia di Grado ≥ 3 in corso di una risposta ematologica completa (CHR), SPRYCEL deve essere interrotto e può essere ripreso successivamente ad una dose ridotta. Riduzioni temporanee della dose per gradi intermedi di citopenia e di risposta alla malattia devono essere effettuate secondo necessità.

Per pazienti pediatrici con LLA Ph+, non è raccomandata la riduzione della dose in caso di tossicità ematologiche di Grado da 1 a 4. Se neutropenia e/o trombocitopenia determinano un ritardo del successivo blocco di trattamento di oltre 14 giorni, SPRYCEL deve essere interrotto e ripreso allo stesso livello di dosaggio una volta iniziato il successivo blocco di trattamento. Se la neutropenia e/o la trombocitopenia persistono e il successivo blocco di trattamento è ritardato di altri 7 giorni, deve essere eseguita una valutazione del midollo osseo per valutare la cellularità e la percentuale di blasti. Se la cellularità del midollo è $< 10\%$, il trattamento con SPRYCEL deve essere interrotto fino a ANC >

500/ μ L (0.5×10^9 /L), momento in cui il trattamento può essere ripreso a dose piena. Se la cellularità del midollo è >10%, può essere presa in considerazione la ripresa del trattamento con SPRYCEL.

Reazioni avverse non ematologiche

Se si verifica una reazione avversa moderata non ematologica, di grado 2, con dasatinib, il trattamento deve essere sospeso fino a quando non si risolve la reazione avversa o non si ritorna a una condizione basale. Se questo è il primo episodio, il trattamento deve essere ripreso con la stessa dose e, se è una reazione avversa ricorrente, la dose deve essere ridotta. Se si verifica una reazione avversa non ematologica grave, grado 3 o 4, con dasatinib il trattamento deve essere sospeso fino a quando non si risolve la reazione avversa. In seguito, il trattamento può essere ripreso quando appropriato, con una dose ridotta, a seconda della gravità iniziale della reazione avversa. In presenza di reazioni avverse non ematologiche in pazienti pediatrici con LMC in fase cronica devono essere seguite le raccomandazioni per la riduzione della dose in caso di reazioni avverse ematologiche descritte sopra. In pazienti pediatrici affetti da LLA Ph+ con reazioni avverse non ematologiche, se necessario, deve essere seguito un livello di riduzione della dose, in accordo con le raccomandazioni relative alle reazioni avverse ematologiche descritte sopra.

Versamento della pleura

Se viene diagnosticato un versamento della pleura, il trattamento con dasatinib deve essere sospeso fino a quando il paziente è esaminato, è asintomatico o è ritornato alla condizione basale. Se l'episodio non migliora entro una settimana circa, è necessario considerare un ciclo di diuretici o di corticosteroidi o ambedue contemporaneamente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Dopo la risoluzione del primo episodio, deve essere valutata la reintroduzione di dasatinib allo stesso livello di dosaggio. Dopo la risoluzione di un successivo episodio, dasatinib deve essere reintrodotta riducendo il dosaggio di un livello. Dopo la risoluzione di un episodio grave (grado 3 o 4), il trattamento può essere adeguatamente ripreso con una dose ridotta in base alla gravità iniziale della reazione avversa.

Riduzione della dose per uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 e di succo di pompelmo con SPRYCEL dovrebbe essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se possibile, deve essere selezionata una terapia concomitante alternativa con un potenziale di inibizione enzimatica nullo o minimo. Se SPRYCEL deve essere somministrato con un forte inibitore del CYP3A4, considerare una riduzione della dose a:

- 40 mg al giorno per pazienti che assumono SPRYCEL 140 mg compresse al giorno.
- 20 mg al giorno per pazienti che assumono SPRYCEL 100 mg compresse al giorno.
- 20 mg al giorno per pazienti che assumono SPRYCEL 70 mg compresse al giorno.

Per i pazienti che assumono SPRYCEL 60 mg o 40 mg al giorno, prendere in considerazione l'interruzione della dose di SPRYCEL finché l'inibitore del CYP3A4 non viene sospeso o considerare il passaggio ad una dose inferiore con la polvere per la formulazione di sospensione orale. Consentire un periodo di washout di circa 1 settimana dopo l'interruzione dell'inibitore prima di reintegrare SPRYCEL.

Si stima che queste dosi ridotte di SPRYCEL regolino l'area sotto la curva (AUC) nell'intervallo osservato senza inibitori del CYP3A4; tuttavia, non sono disponibili i dati clinici con questi aggiustamenti di dose in pazienti che ricevono forti inibitori del CYP3A4. Se SPRYCEL non è tollerato dopo la riduzione della dose, o discontinuare il forte inibitore del CYP3A4 o interrompere SPRYCEL fino a quando l'inibitore non viene sospeso. Consentire un periodo di washout di circa 1 settimana dopo l'interruzione dell'inibitore prima che la dose di SPRYCEL sia aumentata.

Le linee guida relative alla riduzione della dose nel caso di pazienti pediatrici in cui deve essere somministrato SPRYCEL in polvere per sospensione orale insieme ad un forte inibitore del CYP3A4 sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4: Riduzione della dose per uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 in pazienti pediatrici

Peso corporeo (kg)	Dose	
	Dose iniziale di partenza	Riduzione della dose
Polvere per sospensione orale		
da 5 a meno di 10	4 mL (40 mg)	1 mL (10 mg)
da 10 a meno di 20	6 mL (60 mg)	1 mL (10 mg)
da 20 a meno di 30	9 mL (90 mg)	2 mL (20 mg)
da 30 a meno di 45	10,5 mL (105 mg)	2 mL (20 mg)
almeno 45	12 mL (120 mg)	2,5 mL (25 mg)

Popolazioni speciali

Anziani

In questi pazienti non sono state osservate differenze farmacocinetiche correlate all'età clinicamente rilevanti. Non è necessaria una specifica raccomandazione di dose negli anziani.

Insufficienza epatica

Ai pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave può essere somministrata la dose di partenza raccomandata. Comunque, SPRYCEL deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

Non sono stati effettuati studi clinici con SPRYCEL in pazienti con funzione renale ridotta (dallo studio condotto in pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi sono stati esclusi i pazienti con concentrazione della creatinina sierica > 3 volte il limite superiore del range normale e dagli studi condotti in pazienti con LMC in fase cronica con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib sono stati esclusi i pazienti con concentrazione della creatinina sierica > 1,5 volte il limite superiore del range normale). Poiché la clearance renale del dasatinib e dei suoi metaboliti è < 4%, non si prevede una diminuzione nella clearance corporea totale nei pazienti con insufficienza renale.

Modo di somministrazione

SPRYCEL deve essere somministrato per via orale. Può essere assunto con o senza cibo e sempre al mattino o alla sera (vedere paragrafo 5.2). La sospensione orale non deve essere assunta con pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5). La sospensione orale ricostituita può essere miscelata con latte, yogurt, succo o purea di mele.

Per i dettagli sulla preparazione e somministrazione di questo medicinale e sulle istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Interazioni clinicamente rilevanti

Dasatinib è un substrato ed un inibitore del citocromo P450 (CYP) 3A4. Pertanto, c'è un potenziale rischio di interazione con altri medicinali somministrati contemporaneamente che sono metabolizzati principalmente da CYP3A4 o che ne modulano l'attività (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di dasatinib e di medicinali o sostanze che inibiscono fortemente l'attività di CYP3A4 (per es. ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, succo di pompelmo) può aumentare l'esposizione al dasatinib. Pertanto, in pazienti che ricevono dasatinib non è raccomandata la somministrazione contemporanea di un potente inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di dasatinib e di medicinali che inducono l'attività di CYP3A4 (per es. desametasone, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparazioni a base di piante medicinali contenenti *Hypericum perforatum*, anche noto come erba di San Giovanni) può ridurre significativamente l'esposizione al dasatinib, aumentando potenzialmente il rischio di fallimento terapeutico. Pertanto, in pazienti che ricevono dasatinib si deve scegliere la somministrazione contemporanea di medicinali alternativi con minore potenziale di induzione del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di dasatinib e di un substrato di CYP3A4 può aumentare l'esposizione al substrato stesso. Pertanto, si richiede cautela nel somministrare contemporaneamente dasatinib e substrati del CYP3A4 con ristretto indice terapeutico, quali astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozone, chinidina, bepridil o alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina) (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di dasatinib e di istamina-2 (H₂) antagonisti (per es. famotidina), di inibitori della pompa protonica (per es. omeprazolo) o di alluminio idrossido/magnesio idrossido può ridurre l'esposizione al dasatinib. Quindi, H₂ antagonisti e inibitori della pompa protonica non sono raccomandati e i prodotti contenenti alluminio idrossido/magnesio idrossido devono essere somministrati fino a 2 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione di dasatinib (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Sulla base dei risultati di uno studio di farmacocinetica a dose singola, pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave possono ricevere la dose di partenza raccomandata (vedere paragrafo 5.2). A causa dei limiti di questo studio clinico, si raccomanda cautela nel somministrare dasatinib a pazienti con disfunzione epatica.

Reazioni avverse importanti

Mielosoppressione

Il trattamento con dasatinib è associato ad anemia, neutropenia e trombocitopenia. Il verificarsi di questi eventi è più precoce e frequente in pazienti con LMC in fase avanzata o con LLA Ph⁺ piuttosto che in pazienti con LMC in fase cronica. Nei pazienti adulti con LMC in fase avanzata o LLA Ph⁺ trattati con dasatinib in monoterapia, si deve effettuare ogni settimana un emocromo completo per i primi 2 mesi ed in seguito ogni mese o secondo le indicazioni cliniche. Nei pazienti adulti e pediatrici con LMC in fase cronica, si deve effettuare ogni 2 settimane un emocromo completo per 12 settimane, in seguito ogni 3 mesi o secondo le indicazioni cliniche. Nei pazienti pediatrici con LLA Ph⁺ trattati con dasatinib in associazione a chemioterapia, l'emocromo completo deve essere eseguito prima dell'inizio di ciascun blocco di chemioterapia e laddove clinicamente indicato. Durante i blocchi di chemioterapia di consolidamento l'emocromo completo deve essere eseguito ogni 2 giorni fino al recupero (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). La mielosoppressione è generalmente reversibile e di solito è gestita interrompendo temporaneamente dasatinib o riducendone la dose.

Sanguinamento

In pazienti con LMC in fase cronica (n=548), 5 pazienti (1%) che hanno ricevuto dasatinib hanno manifestato emorragia di grado 3 o 4. Negli studi clinici in pazienti con LMC in fase avanzata che hanno ricevuto la dose raccomandata di SPRYCEL (n=304), si è verificata nell'1% dei pazienti grave emorragia del sistema nervoso centrale (SNC). Un caso è stato fatale ed è stato associato a trombocitopenia di grado 4 secondo i Comuni Criteri di Tossicità (CTC). Emorragia gastrointestinale di grado 3 o 4 si è verificata nel 6% dei pazienti con LMC in fase avanzata e generalmente ha richiesto l'interruzione del trattamento e trasfusioni. Altre emorragie di grado 3 o 4 si sono verificate nel 2% dei pazienti con LMC in fase avanzata. La maggior parte delle reazioni avverse correlate al sanguinamento in questi pazienti è stata tipicamente associata a trombocitopenia di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, le analisi delle piastrine *in vitro* ed *in vivo* suggeriscono che il trattamento con SPRYCEL influisce in modo reversibile sull'attivazione delle piastrine.

Si deve usare cautela nel caso in cui i pazienti devono assumere medicinali che inibiscono la funzione piastrinica o anticoagulanti.

Ritenzione di liquidi

Dasatinib è associato a ritenzione di liquidi. Nello studio clinico di Fase III in pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi, dopo un follow-up minimo di 60 mesi è stata riportata ritenzione di liquidi di grado 3 o 4 in 13 pazienti (5%) nel gruppo di trattamento con dasatinib e in 2 pazienti (1%) nel gruppo di trattamento con imatinib (vedere paragrafo 4.8). Fra tutti i pazienti con LMC in fase cronica trattati con SPRYCEL, si è verificata grave ritenzione di liquidi in 32 pazienti (6%) che hanno ricevuto SPRYCEL alla dose raccomandata (n=548). Negli studi clinici in pazienti con LMC in fase avanzata o con LLA Ph+ che hanno ricevuto SPRYCEL alla dose raccomandata (n=304), è stata riportata ritenzione di liquidi di grado 3 o 4 nell'8% dei pazienti, inclusi versamento della pleura e pericardico di grado 3 o 4 riportati rispettivamente nel 7% e nell'1% dei pazienti. In questi pazienti, edema polmonare di grado 3 o 4 e ipertensione polmonare sono stati riportati ognuno nell'1% dei pazienti.

Pazienti che presentano sintomi suggestivi di versamento della pleura come dispnea o tosse secca devono essere esaminati con radiografia del torace. Un versamento della pleura di grado 3 o 4 può richiedere la toracocentesi e l'ossigenoterapia. La ritenzione dei liquidi è stata solitamente gestita con misure di supporto, quali diuretici e brevi cicli di steroidi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). I pazienti con età pari o superiore a 65 anni hanno maggiori probabilità rispetto ai pazienti più giovani di avere versamento della pleura, dispnea, tosse, versamento pericardico e insufficienza cardiaca congestizia e devono essere monitorati attentamente. Casi di chilotorace sono stati riportati anche in pazienti che presentavano un versamento pleurico (vedere paragrafo 4.8).

Ipertensione Arteriosa Polmonare (PAH)

La PAH (ipertensione arteriosa polmonare pre-capillare confermata da cateterizzazione cardiaca destra) è stata riportata, in associazione al trattamento con dasatinib (vedere paragrafo 4.8). In questi casi, la PAH è stata segnalata dopo l'inizio della terapia con dasatinib, anche dopo più di un anno di trattamento.

I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di patologie cardiopolmonari pre-esistenti all'inizio della terapia con dasatinib. All'inizio del trattamento, in ogni paziente con sintomi di patologie cardiache deve essere eseguito un ecocardiogramma, che deve anche essere preso in considerazione nei pazienti con fattori di rischio per patologie cardiache o polmonari. I pazienti che sviluppano dispnea e affaticamento dopo aver iniziato la terapia con dasatinib devono essere valutati per eziologie comuni, che includono versamento della pleura, edema polmonare, anemia o infiltrazione polmonare. Secondo le raccomandazioni per la gestione delle reazioni avverse non ematologiche (vedere paragrafo 4.2), durante questa valutazione, la dose di dasatinib deve essere ridotta oppure la terapia deve essere interrotta. La diagnosi di PAH deve essere presa in considerazione se non venisse trovata alcuna spiegazione, o se non ci fosse alcun miglioramento con la riduzione della dose o l'interruzione della terapia. L'approccio diagnostico deve seguire le linee guida standard. Se la diagnosi di PAH è confermata, dasatinib deve essere interrotto definitivamente. Il follow-up deve essere eseguito secondo le linee guida standard. Nei pazienti con PAH, trattati con dasatinib, sono stati osservati miglioramenti dei parametri emodinamici e di quelli clinici dopo l'interruzione della terapia con dasatinib.

Prolungamento dell'intervallo QT

I dati *in vitro* suggeriscono che dasatinib ha il potenziale di prolungare la ripolarizzazione cardiaca ventricolare (intervallo QT) (vedere paragrafo 5.3). Nello Studio di Fase III condotto in 258 pazienti trattati con dasatinib e 258 pazienti trattati con imatinib, affetti da LMC in fase cronica di nuova diagnosi, con un follow-up minimo di 60 mesi, 1 paziente (< 1%) in ogni gruppo ha riportato il prolungamento dell'intervallo QT come reazione avversa. Le variazioni mediane nel QTcF dal basale sono state di 3,0 msec nei pazienti trattati con dasatinib in confronto agli 8,2 msec nei pazienti trattati con imatinib. Un paziente (< 1%) per ciascun gruppo ha avuto un QTcF > 500 msec. In 865 pazienti con leucemia, trattati con dasatinib in studi clinici di Fase II, i cambiamenti medi rispetto al basale dell'intervallo QTc, utilizzando il metodo Fridericia (QTcF), sono stati di 4-6 msec; il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per tutti i cambiamenti medi rispetto al basale è stato < 7 msec (vedere paragrafo 4.8).

Dei 2.182 pazienti con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib che avevano ricevuto dasatinib in studi clinici, 15 (1%) hanno riportato il prolungamento del QTc come reazione avversa. Ventuno di questi pazienti (1%) hanno sperimentato un QTcF > 500 msec.

Dasatinib deve essere somministrato con cautela in pazienti che hanno o possono sviluppare un prolungamento dell'intervallo QTc. Tra questi sono inclusi i pazienti con ipopotassiemia o ipomagnesiemia, pazienti con sindrome congenita del QT lungo, pazienti in terapia con medicinali antiaritmici o altri medicinali che portano al prolungamento del QT e in terapia con alte dosi cumulative di antraciclina. L'ipopotassiemia o l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della assunzione di dasatinib.

Reazioni avverse cardiache

Dasatinib è stato studiato in uno studio clinico randomizzato in 519 pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi, che includeva pazienti con precedente cardiopatia. In pazienti che assumevano dasatinib sono state riportate reazioni avverse cardiache di insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca, versamento pericardico, aritmie, palpitazioni, QT prolungato e infarto miocardico (anche fatale). Le reazioni avverse cardiache sono state più frequenti nei pazienti con fattori di rischio o storia di cardiopatia. Pazienti con fattori di rischio (per es.: ipertensione, iperlipidemia, diabete) o storia di cardiopatia (per es.: precedente intervento percutaneo coronarico, coronaropatia documentata) devono essere monitorati attentamente per segni clinici o sintomi collegati a disfunzione cardiaca come dolore al petto, respiro corto e diaforesi.

Se si sviluppano tali segni o sintomi clinici, si consiglia ai medici di interrompere la somministrazione di dasatinib e di considerare la necessità di un trattamento alternativo specifico per la LMC. Dopo risoluzione, si deve effettuare una valutazione funzionale prima di riprendere il trattamento con dasatinib. Dasatinib può essere somministrato nuovamente con la dose iniziale per reazioni avverse da lievi a moderate (\leq grado 2) e ripreso a dosi ridotte per reazioni avverse gravi (\geq grado 3) (vedere paragrafo 4.2). I pazienti che continuano il trattamento devono essere monitorati periodicamente.

Non sono stati inclusi negli studi clinici pazienti con disturbi cardiovascolari significativi o non sotto controllo.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Gli inibitori della tirosina-chinasi BCR-ABL sono stati associati alla microangiopatia trombotica (TMA), compresi singoli case reports per SPRYCEL (vedere paragrafo 4.8). Se i risultati di laboratorio o clinici associati alla TMA si verificano in un paziente che riceve SPRYCEL, il trattamento con SPRYCEL deve essere interrotto e deve essere completata una valutazione approfondita della TMA, compresa la determinazione dell'attività di ADAMTS13 e la ricerca degli anticorpi anti-ADAMTS13. Se gli anticorpi anti-ADAMTS13 sono elevati in concomitanza con una bassa attività di ADAMTS13, il trattamento con SPRYCEL non deve essere ripreso.

Riattivazione di epatite B

La riattivazione di epatite B nei pazienti che sono portatori cronici di questo virus si è verificata dopo che questi pazienti hanno ricevuto gli inibitori della tirosina-chinasi BCR-ABL. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale.

I pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con SPRYCEL. Gli esperti delle malattie epatiche e del trattamento dell'epatite B devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva all'epatite B (inclusi quelli con malattia attiva) e per pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV durante il trattamento. I portatori di HBV che richiedono il trattamento con SPRYCEL devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutto il corso della terapia e per alcuni mesi dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Effetti sulla crescita e sullo sviluppo nei pazienti pediatrici

Negli studi clinici pediatrici condotti con SPRYCEL in pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica resistenti/intolleranti a imatinib e in pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica naïve al

trattamento dopo almeno 2 anni di terapia, eventi avversi correlati al trattamento ed associati alla crescita e allo sviluppo delle ossa sono stati riferiti in 6 (4,6%) pazienti, uno dei quali è risultato di intensità grave (ritardo di crescita di grado 3). Questi 6 casi includevano ritardata fusione delle epifisi, osteopenia, ritardo di crescita e ginecomastia (vedere paragrafo 5.1). Questi risultati sono di difficile interpretazione nel contesto di malattie croniche come la LMC e richiedono un follow up a lungo termine.

Negli studi pediatrici su SPRYCEL in combinazione con chemioterapia in pazienti pediatrici con LLA Ph+ di nuova diagnosi dopo un massimo di 2 anni di trattamento, sono stati riportati eventi avversi correlati al trattamento associati alla crescita e allo sviluppo delle ossa in 1 paziente (0,6%). Si trattava di un caso di osteopenia di Grado 1.

Negli studi clinici è stato osservato un ritardo di crescita nei pazienti pediatrici trattati con SPRYCEL (vedere paragrafo 4.8). Dopo un massimo di 2 anni di trattamento, è stata osservata una tendenza verso la diminuzione dell'altezza attesa, allo stesso livello di quella osservata con l'impiego della sola chemioterapia, senza impatto su peso atteso e Indice di Massa Corporea (IMC) e senza associazione con anomalie ormonali o di altri parametri di laboratorio. Si raccomanda un monitoraggio della crescita e dello sviluppo delle ossa nei pazienti pediatrici.

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene 2,1 mg di sodio per mL di SPRYCEL sospensione orale. Alla dose massima giornaliera di 16 mdi sospensione orale, questo equivale all' 1,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS con la dieta che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Saccarosio

SPRYCEL polvere per sospensione orale ricostituita con acqua contiene circa 0,29 g/mL di saccarosio. Per la dose pediatrica raccomandata, SPRYCEL sospensione orale contiene 1,17 grammi di saccarosio per 40 mg di dasatinib e 4,37 grammi di saccarosio per 150 mg di dasatinib. Ciò deve essere preso in considerazione nei pazienti affetti da diabete mellito.

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale. Può essere dannoso per i denti.

Acido benzoico e sodio benzoato

SPRYCEL contiene 0,25 mg di acido benzoico per mL di sospensione orale e 0,25 mg di sodio benzoato per mL di sospensione orale.

L'acido benzoico/sodio benzoato possono aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di età).

Alcool benzilico

SPRYCEL contiene 0,017 mg di alcool benzilico per mL di sospensione orale.

L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

Monitorare i sintomi respiratori nei pazienti al di sotto dei 3 anni di età.

SPRYCEL non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con dasatinib (vedere paragrafo 4.6). Le pazienti che sono o che potrebbero essere in gravidanza devono essere informate del rischio potenziale per il feto rappresentato da dasatinib e dall'eccipiente alcool benzilico che potrebbe accumularsi con il tempo e causare un'acidosi metabolica.

Usare con cautela in pazienti con insufficienza epatica o renale poiché l'alcool benzilico potrebbe accumularsi con il tempo e causare un'acidosi metabolica.

Anidride solforosa (E220)

Raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sostanze attive che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di dasatinib

Gli studi *in vitro* indicano che dasatinib è un substrato del CYP3A4. L'uso concomitante di dasatinib e medicinali o sostanze che inibiscono fortemente il CYP3A4 (per esempio: ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, succo di pompelmo) può aumentare l'esposizione a dasatinib. Pertanto, in pazienti che assumono dasatinib non è raccomandata la somministrazione sistemica di un potente inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2).

A concentrazioni clinicamente rilevanti, sulla base di sperimentazioni *in vitro*, il legame alle proteine plasmatiche di dasatinib è approssimativamente del 96%. Non sono stati effettuati studi per valutare l'interazione del dasatinib con gli altri medicinali che si legano alle proteine. La capacità di sostituzione e la sua rilevanza clinica non sono note.

Sostanze attive che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di dasatinib

Quando dasatinib è stato somministrato dopo 8 somministrazioni giornaliere serali con 600 mg di rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, l'AUC del dasatinib è stata ridotta dell'82%. Altri medicinali induttori dell'attività del CYP3A4 (per esempio: desametasone, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o preparazioni a base di piante medicinali contenenti *Hypericum perforatum*, anche nota come Erba di San Giovanni) possono anche aumentare il metabolismo e ridurre le concentrazioni plasmatiche di dasatinib. Pertanto, l'uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4 con dasatinib non è raccomandato. In pazienti nei quali sia indicato un trattamento con rifampicina o altri induttori del CYP3A4, devono essere usati medicinali alternativi con minore potenziale di induzione enzimatica. Con dasatinib, è consentito l'uso concomitante di desametasone, un induttore debole del CYP3A4; si prevede che l'AUC di dasatinib diminuisca approssimativamente del 25% con l'uso concomitante di desametasone, che sembra non sia clinicamente significativo.

Istamina-2 (H₂) antagonisti ed inibitori della pompa protonica

La soppressione a lungo termine della secrezione gastrica acida da parte degli H₂ antagonisti o degli inibitori della pompa protonica (per esempio: famotidina e omeprazolo) verosimilmente riduce l'esposizione al dasatinib. In uno studio clinico a dose singola in volontari sani, la somministrazione di famotidina 10 ore prima di una singola dose di SPRYCEL ha ridotto del 61% l'esposizione a dasatinib. In uno studio su 14 soggetti sani, la somministrazione di una dose singola di 100 mg di SPRYCEL 22 ore dopo l'assunzione per 4 giorni di una dose da 40 mg di omeprazolo ha ridotto, allo steady state, l'AUC del dasatinib del 43% e la C_{max} del dasatinib del 42%. Nei pazienti in terapia con SPRYCEL si deve prendere in considerazione l'uso di antiacidi al posto degli H₂ antagonisti o degli inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.4).

Antiacidi

Dati non-clinici dimostrano che la solubilità di dasatinib dipende dal pH. In soggetti sani, l'uso concomitante di antiacidi contenenti alluminio idrossido/magnesio idrossido con SPRYCEL ha ridotto l'AUC di una dose singola di SPRYCEL del 55% e la C_{max} del 58%. Tuttavia, quando gli antiacidi sono stati somministrati 2 ore prima di una singola dose di SPRYCEL non sono state osservate modifiche rilevanti nella concentrazione o nell'esposizione di dasatinib. Perciò gli antiacidi possono essere somministrati fino a 2 ore prima o 2 ore dopo SPRYCEL (vedere paragrafo 4.4).

Sostanze attive la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da dasatinib

L'uso concomitante di dasatinib e di un substrato del CYP3A4 può aumentare l'esposizione al substrato stesso. In uno studio su soggetti sani, una dose singola di 100 mg di dasatinib ha aumentato l'AUC e la C_{max} di esposizione alla simvastatina, un noto substrato del CYP3A4, rispettivamente del 20 e del 37%. Non può essere escluso che l'effetto sia maggiore a seguito di dosi multiple di dasatinib. Pertanto, i substrati del CYP3A4 noti per avere un ristretto indice terapeutico (per esempio: astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozide, chinidina, bepridil o alcaloidi della segale cornuta [ergotamina, diidroergotamina]) devono essere somministrati con cautela in pazienti che assumono dasatinib (vedere paragrafo 4.4).

I dati *in vitro* indicano un rischio potenziale di interazione con i substrati del CYP2C8, come i glitazoni.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in uomini e donne

Sia gli uomini sessualmente attivi che le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento.

Gravidanza

Sulla base dei dati sull'uomo, si ritiene che dasatinib possa causare malformazioni congenite inclusi difetti del tubo neurale ed effetti farmacologici tossici sul feto quando somministrato durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). SPRYCEL non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con dasatinib. Se SPRYCEL è usato durante la gravidanza, la paziente deve essere informata del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Ci sono informazioni insufficienti/limitate sull'escrezione del dasatinib nel latte materno umano o animale. I dati fisico-chimici e farmacodinamico/tossicologici disponibili sul dasatinib indicano escrezione nel latte materno e non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con SPRYCEL.

Le donne in gravidanza o che allattano con latte materno devono evitare l'esposizione a SPRYCEL polvere per sospensione orale.

Fertilità

Negli studi sugli animali, la fertilità in ratti maschi e femmine non è risultata alterata dal trattamento con dasatinib (vedere paragrafo 5.3). I medici e gli altri operatori sanitari devono fornire ai pazienti maschi di età appropriata una consulenza sui possibili effetti di SPRYCEL sulla fertilità e tale consulenza può comprendere la considerazione del deposito del liquido seminale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

SPRYCEL altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti che si possono verificare reazioni avverse come capogiri o visione offuscata durante il trattamento con dasatinib. Pertanto si deve raccomandare cautela nel guidare una macchina o nell'usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

I dati sottoelencati riflettono l'esposizione a SPRYCEL in monoterapia a tutte le dosi testate negli studi clinici (N=2.900), inclusi 324 pazienti adulti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi,

2.388 pazienti adulti con LMC o LLA Ph+ in fase cronica o avanzata con resistenza o intolleranza a imatinib e 188 pazienti pediatrici.

Nei 2.712 pazienti adulti con LMC in fase cronica, LMC in fase avanzata o LLA Ph+, la durata mediana della terapia è stata di 19,2 mesi (range 0 – 93,2 mesi). In uno studio randomizzato in pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi, la durata mediana della terapia è stata approssimativamente di 60 mesi. La durata mediana della terapia in 1.618 pazienti adulti con LMC in fase cronica è stata di 29 mesi (range 0 - 92,9 mesi). La durata mediana della terapia in 1.094 pazienti adulti con LMC in fase avanzata o LLA Ph+ è stata di 6,2 mesi (range 0 - 93,2 mesi). Nei 188 pazienti degli studi pediatrici, la durata mediana della terapia è stata di 26,3 mesi (range 0-99,6 mesi). Nel sottogruppo di 130 pazienti pediatrici con LMC in fase cronica, trattati con SPRYCEL, la durata mediana della terapia è stata di 42,3 mesi (range 0,1-99,6 mesi).

La maggioranza dei pazienti trattati con SPRYCEL ha sperimentato in un qualunque momento reazioni avverse. Nella popolazione complessiva di 2.712 soggetti adulti trattati con SPRYCEL, 520 (19%) hanno manifestato reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento.

Il profilo complessivo di sicurezza di SPRYCEL nella popolazione pediatrica con LMC Ph+ in fase cronica è risultato simile a quello della popolazione adulta, indipendentemente dalla formulazione, ad eccezione dell'assenza di segnalazione di versamento pericardico, versamento pleurico, edema polmonare o ipertensione polmonare nella popolazione pediatrica. Dei 130 soggetti pediatrici con LMC in fase cronica trattati con SPRYCEL, 2 (1,5%) hanno manifestato reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse, escludendo le anomalie da laboratorio, sono state riportate in pazienti trattati con SPRYCEL in monoterapia negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing (Tabella 5). Queste reazioni sono elencate secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono classificate: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati post-marketing disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5: Sommario delle reazioni avverse

Infezioni ed infestazioni	
<i>Molto comune</i>	infezione (tra cui batterica, virale, fungina e non-specificata)
<i>Comune</i>	infezione polmonare (inclusa batterica, virale e fungina), infezione/infiammazione delle vie respiratorie superiori, infezione da herpes virus (incluso citomegalovirus - CMV), enterocolite, sepsi (inclusi casi non comuni con esiti fatali)
<i>Non nota</i>	riattivazione di epatite B
Patologie del sistema emolinfopoietico	
<i>Molto comune</i>	mielosoppressione (incluse anemia, neutropenia, trombocitopenia)
<i>Comune</i>	neutropenia febbrile
<i>Non comune</i>	linfadenopatia, linfocitopenia
<i>Raro</i>	aplasia specifica della serie rossa
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Non comune</i>	ipersensibilità (incluso eritema nodoso)
<i>Raro</i>	shock anafilattico
Patologie endocrine	
<i>Non comune</i>	ipotiroidismo
<i>Raro</i>	ipertiroidismo, tiroidite

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>Comune</i>	disturbi dell'appetito ^a , iperuricemia
<i>Non comune</i>	sindrome da lisi tumorale, disidratazione, albumina nel sangue bassa, ipercolesterolemia
<i>Raro</i>	diabete mellito
Disturbi psichiatrici	
<i>Comune</i>	depressione, insonnia
<i>Non comune</i>	ansia, stato confusionale, labilità affettiva, libido diminuita
Patologie del sistema nervoso	
<i>Molto comune</i>	cefalea
<i>Comune</i>	neuropatia (inclusa neuropatia periferica), capogiro, disgeusia, sonnolenza
<i>Non comune</i>	sanguinamento del SNC ^b , sincope, tremore, amnesia, disturbo dell'equilibrio
<i>Raro</i>	accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, convulsione, neurite ottica, paralisi del VII nervo cranico, demenza, atassia
Patologie dell'occhio	
<i>Comune</i>	disturbi della vista (inclusi disturbo visivo, visione offuscata ed acuità visiva ridotta), occhio secco
<i>Non comune</i>	compromissione della visione, congiuntivite, fotofobia, lacrimazione aumentata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
<i>Comune</i>	tinnito
<i>Non comune</i>	perdita dell'udito, vertigine
Patologie cardiache	
<i>Comune</i>	insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca ^c , versamento pericardico*, aritmia (inclusa tachicardia), palpitazioni
<i>Non comune</i>	infarto miocardico (anche con esito fatale)*, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato*, pericardite, aritmia ventricolare (inclusa tachicardia ventricolare), angina pectoris, cardiomegalia, onda T dell'elettrocardiogramma anormale, troponina aumentata
<i>Raro</i>	cuore polmonare, miocardite, sindrome coronarica acuta, arresto cardiaco, intervallo PR dell'elettrocardiogramma prolungato, malattia coronarica, pleuropericardite
<i>Non nota</i>	fibrillazione atriale/flutter atriale
Patologie vascolari	
<i>Molto comune</i>	emorragia ^d
<i>Comune</i>	ipertensione, rossore
<i>Non comune</i>	ipotensione, tromboflebite, trombosi
<i>Raro</i>	trombosi venosa profonda, embolia, livedo reticularis
<i>Non nota</i>	microangiopatia trombotica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>Molto comune</i>	versamento della pleura*, dispnea
<i>Comune</i>	edema polmonare*, ipertensione polmonare*, infiltrazione polmonare, polmonite, tosse
<i>Non comune</i>	ipertensione arteriosa polmonare, broncospasmo, asma, chilotorace*
<i>Raro</i>	embolia polmonare e infarto polmonare, sindrome da sofferenza respiratoria acuta
<i>Non nota</i>	malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	
<i>Molto comune</i>	diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
<i>Comune</i>	sanguinamento gastrointestinale*, colite (inclusa colite neutropenica), gastrite, infiammazione della mucosa (incluse mucosite/stomatite), dispepsia, distensione dell'addome, stipsi, patologia dei tessuti molli della bocca
<i>Non comune</i>	pancreatite (inclusa pancreatite acuta), ulcera del tratto gastroenterico superiore, esofagite, ascite*, ragade anale, disfagia, malattia da reflusso gastroesofageo
<i>Raro</i>	gastroenteropatia proteino-disperdente, ileo, fistola anale
<i>Non nota</i>	emorragia gastrointestinale fatale*
Patologie epatobiliari	
<i>Non comune</i>	epatite, colecistite, colestasi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Molto comune</i>	esantema della cute ^c
<i>Comune</i>	alopecia, dermatite (incluso eczema), prurito, acne, cute secca, orticaria, iperidrosi
<i>Non comune</i>	dermatosi neutrofila, fotosensibilità, disturbo della pigmentazione, pannicolite, ulcera della cute, condizioni bollose, patologia delle unghie, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, patologia dei peli e dei capelli
<i>Raro</i>	vasculite leucocitoclastica, fibrosi della cute
<i>Non nota</i>	sindrome di Stevens-Johnson ^f
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>Molto comune</i>	dolore muscoloscheletrico ^g
<i>Comune</i>	artralgia, mialgia, debolezza muscolare, rigidità muscoloscheletrica, spasmo muscolare
<i>Non comune</i>	rabdomiolisi, osteonecrosi, infiammazione muscolare, tendinite, artrite
<i>Raro</i>	fusione ritardata delle epifisi, ^h ritardo di crescita ^h
Patologie renali e urinarie	
<i>Non comune</i>	compromissione renale (inclusa insufficienza nella funzione renale), pollachiuria, proteinuria
<i>Non nota</i>	sindrome nefrosica
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	
<i>Raro</i>	aborto
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
<i>Non comune</i>	ginecomastia, disturbo mestruale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Molto comune</i>	edema periferico ⁱ , affaticamento, piressia, edema della faccia ^j
<i>Comune</i>	astenia, dolore, dolore toracico, edema generalizzato ^{*k} , brividi
<i>Non comune</i>	malessere, altri edemi superficiali ^l
<i>Raro</i>	alterazione dell'andatura
Esami diagnostici	
<i>Comune</i>	peso diminuito, peso aumentato
<i>Non comune</i>	creatininfosfochinasi ematica aumentata, gamma-glutamyltransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
<i>Comune</i>	contusione

^a Include appetito ridotto, sazietà precoce, appetito aumentato.

^b Include emorragia del sistema nervoso centrale, ematoma cerebrale, emorragia cerebrale, emorragia extradurale, emorragia intracranica, ictus emorragico, emorragia subaracnoidea, ematoma subdurale ed emorragia subdurale.

^c Include peptide natriuretico cerebrale aumentato, disfunzione ventricolare, disfunzione del ventricolo sinistro, disfunzione del ventricolo destro, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca acuta, insufficienza cardiaca cronica, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia, cardiomiopatia congestizia, disfunzione diastolica, frazione di eiezione ridotta ed insufficienza ventricolare, insufficienza ventricolare sinistra, insufficienza ventricolare destra e ipocinesia ventricolare.

^d Esclude sanguinamento gastrointestinale e sanguinamento del SNC; queste reazioni avverse sono riportate rispettivamente sotto patologie gastrointestinali e patologie del sistema nervoso della classificazione per sistemi e organi.

^e Include eruzione da farmaci, eritema, eritema multiforme, eritrosi, eruzione esfoliativa, eritema generalizzato, esantema genitale, rash da calore, milii (cisti miliari), miliaria, psoriasi pustulosa, eruzione cutanea, esantema eritematoso, esantema follicolare, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema papulare, esantema pruriginoso, esantema pustoloso, esantema vescicolare, esfoliazione della cute, irritazione della cute, eruzione cutanea tossica, orticaria bollosa ed eruzione vasculitica.

^f Casi isolati di Sindrome di Stevens-Johnson sono stati riportati durante l'esperienza post-marketing. Non è stato possibile determinare se queste reazioni avverse mucocutanee fossero direttamente correlate a SPRYCEL o a medicinali concomitanti.

^g Dolore muscoloscheletrico riportato durante o dopo l'interruzione del trattamento.

^h Frequenza indicata come comune negli studi pediatrici.

ⁱ Edema gravitazionale, edema localizzato, edema periferico.

^j Edema congiuntivale, edema oculare, tumefazione degli occhi, edema delle palpebre, edema della faccia, edema delle labbra, edema maculare, edema della bocca, edema orbitale, edema periorbitale, tumefazione del viso.

^k Sovraccarico di liquidi, ritenzione di liquidi, edema gastrointestinale, edema generalizzato, edema periferico, edema, edema da cardiopatia, versamento perirenale, edema postprocedurale, edema viscerale.

^l Gonfiore genitale, edema in sede di incisione, edema genitale, edema del pene, tumefazione del pene, edema dello scroto, tumefazione della cute, edema del testicolo, tumefazione vulvovaginale.

* Per ulteriori dettagli, vedere il paragrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Mielosoppressione

Il trattamento con SPRYCEL è associato ad anemia, neutropenia e trombocitopenia. Il verificarsi di tali eventi è più precoce e frequente in pazienti con LMC in fase avanzata o con LLA Ph+ che in pazienti con LMC in fase cronica (vedere paragrafo 4.4).

Sanguinamento

Le reazioni avverse di sanguinamento correlate al farmaco, che vanno dalle petecchie e le epistassi all'emorragia gastrointestinale di grado 3 o 4 e sanguinamento del SNC, sono state riportate in pazienti in terapia con SPRYCEL (vedere paragrafo 4.4).

Ritenzione di liquidi

Varie reazioni avverse, come versamento della pleura, ascite, edema polmonare e versamento pericardico con o senza edema superficiale, possono essere complessivamente descritte come "ritenzione di liquidi". Nello studio condotto in pazienti affetti da LMC in fase cronica di nuova diagnosi, dopo un follow-up minimo di 60 mesi, reazioni avverse di ritenzione di liquidi correlate a dasatinib hanno incluso versamento della pleura (28%), edema superficiale (14%), ipertensione polmonare (5%), edema generalizzato (4%) e versamento pericardico (4%). Insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca ed edema polmonare sono stati riportati in < 2% dei pazienti. La percentuale cumulativa di versamento della pleura correlato a dasatinib (tutti i gradi) è stata nel tempo del 10% a 12 mesi, del 14% a 24 mesi, del 19% a 36 mesi, del 24% a 48 mesi e del 28% a 60 mesi. Un totale di 46 pazienti trattati con dasatinib hanno avuto ricorrenti versamenti della pleura. Diciassette pazienti hanno avuto 2 reazioni avverse separate, 6 hanno avuto 3 reazioni avverse, 18 hanno avuto da 4 a 8 reazioni avverse e 5 hanno avuto > 8 episodi di versamenti della pleura.

Il tempo mediano di insorgenza del primo versamento della pleura di grado 1 o 2 correlato a dasatinib è stato di 114 settimane (range: da 4 a 299 settimane). Meno del 10% dei pazienti con versamento della pleura ha manifestato versamenti della pleura gravi (grado 3 o 4) correlati a dasatinib. Il tempo mediano della prima insorgenza di versamento della pleura correlato a dasatinib di grado ≥ 3 è stato di 175 settimane (range: da 114 a 274 settimane). La durata mediana di versamento della pleura correlata a dasatinib (tutti i gradi) è stata di 283 giorni (~40 settimane).

Il versamento della pleura è generalmente reversibile e gestito interrompendo il trattamento con SPRYCEL e usando diuretici o altri appropriati trattamenti di supporto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Tra i pazienti con versamento della pleura farmaco-correlato trattati con dasatinib (n=73), in 45 (62%) è stato necessario interrompere la somministrazione e in 30 (41%) ridurre la dose. Inoltre, 34 (47%) hanno assunto diuretici, 23 (32%) hanno ricevuto corticosteroidi e 20 (27%) hanno assunto sia corticosteroidi che diuretici. Nove (12%) pazienti sono stati sottoposti a toracentesi terapeutica. Il 6% dei pazienti trattati con dasatinib ha interrotto il trattamento a causa di un versamento della pleura farmaco-correlato.

Il versamento della pleura non ha compromesso la capacità dei pazienti di ottenere una risposta alla terapia. Tra i pazienti con versamento della pleura trattati con dasatinib, il 96% ha raggiunto una cCCyR, l'82% ha raggiunto una MMR e il 50% ha raggiunto una MR4.5 nonostante le interruzioni o gli aggiustamenti della dose.

Vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni sui pazienti con LMC in fase cronica e LMC in fase avanzata o LLA Ph+.

Casi di chilotorace sono stati riportati in pazienti che presentavano un versamento pleurico. Alcuni casi di chilotorace si sono risolti con la sospensione, l'interruzione o la riduzione della dose di dasatinib, ma la maggior parte dei casi ha richiesto anche un ulteriore trattamento.

Ipertensione Arteriosa Polmonare (PAH)

La PAH (ipertensione arteriosa polmonare pre-capillare confermata da cateterizzazione cardiaca destra) è stata riportata in associazione all'esposizione a dasatinib. In questi casi, la PAH è stata riportata dopo l'inizio della terapia con dasatinib, anche dopo più di un anno di trattamento. I pazienti che hanno manifestato PAH durante il trattamento con dasatinib, spesso stavano assumendo medicinali concomitanti o avevano altre patologie oltre al tumore di base. Nei pazienti con PAH trattati con dasatinib, sono stati osservati miglioramenti dei parametri emodinamici e di quelli clinici dopo l'interruzione della terapia con dasatinib.

Prolungamento del QT

Nello studio di Fase III in pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi, un paziente (< 1%) di quelli trattati con SPRYCEL ha avuto un QTcF > 500 msec dopo un follow-up minimo di 12 mesi (vedere paragrafo 4.4). Dopo un follow-up minimo di 60 mesi non ci sono stati ulteriori pazienti con un QTcF > 500 msec.

In 5 studi clinici di Fase II in pazienti con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib, l'elettrocardiogramma è stato effettuato al basale e ripetuto durante i tempi prestabiliti e letto centralmente per 865 pazienti in terapia con SPRYCEL 70 mg due volte al giorno. L'intervallo QT è stato corretto per la frequenza del battito cardiaco con il metodo Fridericia. In ottava giornata, a tutte le valutazioni prestabilite, la valutazione media dal basale dell'intervallo QTcF è stata di 4-6 msec, con un limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% < 7 msec. Dei 2.182 pazienti con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib che hanno ricevuto SPRYCEL in studi clinici, 15 (1%) hanno riportato come reazione avversa un prolungamento del QTc. Ventuno pazienti (1%) hanno sperimentato un QTcF > 500 msec (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse cardiache

Pazienti con fattori di rischio o storia di cardiopatia devono essere monitorati attentamente per segni o sintomi collegati a disfunzione cardiaca e devono essere valutati e trattati appropriatamente (vedere paragrafo 4.4).

Riattivazione di epatite B

La riattivazione di epatite B è stata riportata in associazione con BCR-ABL TKIs. Alcuni casi hanno avuto come conseguenza insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Nello Studio di Fase III per la definizione della dose ottimale nei pazienti con LMC in fase cronica con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib (durata mediana del trattamento di 30 mesi), l'incidenza del versamento della pleura e dell'insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca è stata più bassa nei pazienti trattati con SPRYCEL 100 mg una volta al giorno che in quelli trattati con SPRYCEL 70 mg due volte al giorno. Anche la mielosoppressione è stata riportata meno frequentemente nel gruppo trattato con 100 mg una volta al giorno (vedere sotto Anomalie nei test di laboratorio). La durata mediana della terapia nel gruppo trattato con 100 mg una volta al giorno è stata di 37 mesi (range 1-91 mesi). Le percentuali cumulative delle reazioni avverse selezionate che sono state riportate nella dose iniziale raccomandata di 100 mg una volta al giorno sono illustrate nella Tabella 6a.

Tabella 6a: Selezione di reazioni avverse riportate nello studio di fase 3 per la definizione della dose ottimale (LMC in fase cronica con intolleranza o resistenza ad imatinib)^{aa}

	Follow up minimo di 2 anni		Follow up minimo di 5 anni		Follow up minimo di 7 anni	
	Tutti i gradi	Grado 3/4	Tutti i gradi	Grado 3/4	Tutti i gradi	Grado 3/4
Termine preferito	Percentuale (%) di pazienti					
Diarrea	27	2	28	2	28	2
Ritenzione di liquidi	34	4	42	6	48	7
Edema superficiale	18	0	21	0	22	0
Versamento della pleura	18	2	24	4	28	5
Edema generalizzato	3	0	4	0	4	0
Versamento pericardico	2	1	2	1	3	1
Ipertensione polmonare	0	0	0	0	2	1
Emorragia	11	1	11	1	12	1
Sanguinamento gastrointestinale	2	1	2	1	2	1

^a Risultati dello studio di Fase 3 per la definizione della dose ottimale riportati nella popolazione (n=165) trattata con la dose iniziale raccomandata di 100 mg una volta al giorno

Nello studio di Fase III per la definizione della dose ottimale in pazienti con LMC in fase avanzata e LLA Ph+, la durata mediana del trattamento è stata di 14 mesi per LMC in fase accelerata, di 3 mesi per LMC in fase blastica mieloide, di 4 mesi per LMC in fase blastica linfoide e di 3 mesi per LLA Ph+. Le reazioni avverse selezionate che sono state riportate nella dose iniziale raccomandata di 140 mg una volta al giorno sono illustrate nella Tabella 6b. È stato anche studiato un regime di 70 mg due volte al giorno. Il regime di 140 mg una volta al giorno ha mostrato un profilo di efficacia comparabile a quello di 70 mg due volte al giorno ma un profilo di sicurezza più favorevole.

Tabella 6b: Selezione di reazioni avverse riportate in uno studio di fase III per la definizione della dose ottimale: LMC in fase avanzata e LLA Ph+^a

	140 mg una volta al giorno n = 304	
	Tutti i gradi	Grado 3/4
	Percentuale (%) di pazienti	
Termine preferito		
Diarrea	28	3
Ritenzione di liquidi	33	7
Edema superficiale	15	< 1
Versamento della pleura	20	6
Edema generalizzato	2	0
Insufficienza cardiaca congestizia/ disfunzione cardiaca ^b	1	0
Versamento pericardico	2	1
Edema polmonare	1	1
Emorragia	23	8
Sanguinamento gastrointestinale	8	6

^a Risultati dello studio di Fase 3 per la definizione della dose ottimale riportati nella popolazione (n=304) trattata con la dose iniziale raccomandata di 140 mg una volta al giorno ad un follow-up finale dello studio di 2 anni.

^b Include disfunzione ventricolare, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia, cardiomiopatia congestizia, disfunzione diastolica, frazione di eiezione ridotta ed insufficienza ventricolare.

In aggiunta, sono stati condotti due studi per un totale di 161 pazienti pediatrici con LLA Ph+ in cui SPRYCEL è stato somministrato in combinazione con chemioterapia. Nello studio registrativo, 106 pazienti pediatrici hanno ricevuto SPRYCEL in combinazione con chemioterapia secondo un regime di dosaggio continuo. Nello studio di supporto, su 55 pazienti pediatrici, 35 hanno ricevuto SPRYCEL in combinazione con chemioterapia secondo un regime di dosaggio discontinuo (due settimane di trattamento seguite da una a due settimane di riposo) e 20 hanno ricevuto SPRYCEL in combinazione con chemioterapia secondo un regime di dosaggio continuo. Tra i 126 pazienti pediatrici con LLA Ph+ trattati con SPRYCEL con un regime di dosaggio continuo, la durata media della terapia è stata di 23,6 mesi (range tra 1,4 e 33 mesi).

Dei 126 pazienti pediatrici con LLA Ph+ in un regime di dosaggio continuo, 2 (1,6%) hanno manifestato reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione del trattamento. Le reazioni avverse riportate in questi due studi pediatrici con una frequenza $\geq 10\%$ nei pazienti sottoposti ad un regime di dosaggio continuo sono riportate in Tabella 7. Si noti che il versamento pleurico è stato riportato in 7 (5,6%) pazienti in questo gruppo e pertanto non è incluso nella tabella.

Tabella 7: Reazioni avverse riportate nel $\geq 10\%$ dei pazienti pediatrici con LLA Ph+ trattati con SPRYCEL secondo un regime di dosaggio continuo in combinazione con chemioterapia (N=126)^a

Reazioni avverse	Percentuale (%) di pazienti	
	Tutti i gradi	Grado 3/4
Neutropenia febbrile	27,0	26,2
Nausea	20,6	5,6
Vomito	20,6	4,8
Dolore addominale	14,3	3,2
Diarrea	12,7	4,8
Febbre	12,7	5,6
Cefalea	11,1	4,8
Diminuzione dell'appetito	10,3	4,8
Affaticamento	10,3	0

^a Nello studio registrativo, su 106 pazienti totali, 24 pazienti hanno ricevuto la polvere per sospensione orale almeno una volta, 8 dei quali hanno ricevuto esclusivamente la formulazione polvere per sospensione orale.

Anomalie nei test di laboratorio

Ematologia

Nello studio di Fase III su LMC in fase cronica di nuova diagnosi, sono state riportate dopo un follow-up minimo di 12 mesi le seguenti anomalie di laboratorio di grado 3 o 4 in pazienti trattati con SPRYCEL: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%) e anemia (10%). Dopo un follow-up minimo di 60 mesi, le percentuali cumulative di neutropenia, trombocitopenia ed anemia sono state del 29%, 22% e del 13%, rispettivamente.

Nei pazienti trattati con SPRYCEL con LMC in fase cronica di nuova diagnosi che hanno presentato mielosoppressione di grado 3 o 4, generalmente, il recupero si è verificato a seguito di brevi interruzioni e/o riduzioni della dose e l'interruzione permanente del trattamento si è avuta nell'1,6% dei pazienti dopo un follow-up minimo di 12 mesi. Dopo un follow-up minimo di 60 mesi la percentuale cumulativa di interruzione permanente dovuta a mielosoppressione di grado 3 o 4 è stata del 2,3%.

Nei pazienti con LMC con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib, le citopenie (trombocitopenia, neutropenia ed anemia) sono state di riscontro comune. Tuttavia, la comparsa di citopenie è risultata dipendere chiaramente anche dallo stadio della malattia. La frequenza di anomalie di laboratorio di grado 3 e 4 è presentata nella Tabella 8.

Tabella 8: CTC di grado 3/4 anomalie ematologiche nei test di laboratorio in studi clinici in pazienti con resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib^{aa}

	Fase cronica (n= 165) ^b	Fase accelerata (n= 157) ^c	Fase blastica	Fase blastica
			mieloide (n= 74) ^c	linfoide e LLA Ph+ (n= 168) ^c
Percentuale (%) di pazienti				
Parametri ematologici				
Neutropenia	36	58	77	76
Trombocitopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

^a Risultati dello studio di Fase 3 per la definizione della dose ottimale riportati ad un follow up dello studio di 2 anni.

^b Risultati dello studio CA180-034 con la dose iniziale raccomandata di 100 mg una volta al giorno.

^c Risultati dello studio CA180-035 con la dose iniziale raccomandata di 140 mg una volta al giorno.

Gradi CTC: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/L$); trombocitopenia (Grado 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/L$, Grado 4 $< 25 \times 10^9/L$); anemia (emoglobina Grado 3 $\geq 65 - < 80$ g/L, Grado 4 < 65 g/L).

Nei pazienti trattati con 100 mg una volta al giorno, le citopenie cumulative di grado 3 o 4, a 2 ed a 5 anni, sono state simili: neutropenia (35% vs. 36%), trombocitopenia (23% vs. 24%) ed anemia (13% vs. 13%).

In pazienti che hanno presentato mielosoppressione di grado 3 o 4, generalmente si è avuto un recupero a seguito di brevi interruzioni e/o riduzioni della dose e l'interruzione permanente del trattamento si è avuta nel 5% dei pazienti. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento senza ulteriori evidenze di mielosoppressione

Biochimica

Nello studio sulla LMC in fase cronica di nuova diagnosi, è stata riportata ipofosfatemia di grado 3 o 4 nel 4% dei pazienti trattati con SPRYCEL e sono stati riportati in $\leq 1\%$ dei pazienti aumenti di grado 3 o 4 delle transaminasi, della creatinina e della bilirubina dopo un follow-up minimo di 12 mesi. Dopo un follow-up minimo di 60 mesi, le percentuali cumulative di ipofosfatemia di grado 3 o 4 sono state del 7%, le percentuali di elevazioni di grado 3 o 4 di creatinina e bilirubina sono state dell'1% e le percentuali di elevazioni di grado 3 o 4 delle transaminasi sono rimaste 1%. Non si sono verificate interruzioni della terapia con SPRYCEL a causa di tali parametri biochimici di laboratorio.

Follow-up di 2 anni

Aumenti delle transaminasi o della bilirubina di grado 3 o 4 sono stati riportati nell'1% dei pazienti con LMC in fase cronica (resistenti o intolleranti a imatinib) ma con una aumentata frequenza dall'1 al 7% nei pazienti con LMC in fase avanzata e LLA Ph+. E' stata generalmente gestita con riduzioni o interruzioni delle dosi. Nello studio di Fase III nella LMC in fase cronica per la definizione della dose ottimale, sono stati riportati aumenti di grado 3 e 4 delle transaminasi o della bilirubina nell' $\leq 1\%$ dei pazienti con incidenza simile più bassa nei quattro gruppi in trattamento. Nello studio di Fase III nella LMC in Fase avanzata e LLA Ph+ per la definizione della dose ottimale sono stati riportati aumenti di grado 3 e 4 delle transaminasi o della bilirubina dall' 1% al 5% dei pazienti nei vari gruppi di trattamento.

Approssimativamente il 5% dei pazienti trattati con SPRYCEL con livelli normali al basale hanno sperimentato ipocalcemia transitoria di grado 3 o 4 ad un certo punto nel corso dello studio. In genere, non c'è stata associazione tra la diminuzione del calcio e la comparsa di sintomi clinici. I pazienti che hanno sviluppato ipocalcemia di grado 3 o 4 spesso hanno recuperato con la somministrazione di integratori orali di calcio. Ipocalcemia, ipopotassiemia e ipofosfatemia di grado 3 o 4 sono state riportate in pazienti affetti da LMC in tutte le fasi ma con una frequenza maggiore nella LMC in fase blastica mieloide o linfoide e nella LLA Ph+. Aumenti della creatinina di grado 3 o 4 sono stati riportati in $< 1\%$ dei pazienti con LMC in fase cronica e sono stati riportati con una aumentata frequenza dall'1 al 4% dei pazienti con LMC in fase avanzata.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di SPRYCEL somministrato in monoterapia nei pazienti pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica è risultato paragonabile al profilo di sicurezza negli adulti.

Il profilo di sicurezza di SPRYCEL somministrato in combinazione con chemioterapia nei pazienti pediatrici con LLA Ph+ è stato consistente con il profilo di sicurezza già noto negli adulti e con gli effetti attesi dalla chemioterapia, ad eccezione di un più basso tasso di versamenti pleurici nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti.

Negli studi pediatrici sulla LMC, le percentuali delle anomalie dei test di laboratorio sono risultate coerenti con il profilo noto per i parametri di laboratorio negli adulti.

Negli studi pediatrici sulla LLA, le percentuali di anomalie di laboratorio sono risultate in linea con il profilo noto per i parametri di laboratorio negli adulti, nel contesto di un paziente affetto da leucemia acuta sottoposto ad un regime di chemioterapia di base.

Popolazioni speciali

Sebbene il profilo di sicurezza di SPRYCEL negli anziani sia simile a quello della popolazione più giovane, i pazienti con età pari o superiore a 65 anni hanno maggiori probabilità di presentare reazioni avverse comunemente riportate come affaticamento, versamento della pleura, dispnea, tosse, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore e disturbo dell'appetito e hanno più probabilità di manifestare reazioni avverse meno frequentemente riportate come distensione dell'addome, capogiro, versamento pericardico, insufficienza cardiaca congestizia e calo ponderale e devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Le esperienze di sovradosaggio con SPRYCEL negli studi clinici sono limitate a casi isolati. Il più alto sovradosaggio pari a 280 mg al giorno per una settimana è stato riportato in due pazienti ed ambedue hanno sviluppato una significativa diminuzione della conta piastrinica. Poiché dasatinib è associato a mielosoppressione di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.4), i pazienti che ingeriscono una dose maggiore di quella raccomandata devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la mielosoppressione e sottoposti ad un adeguato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01EA02

Farmacodinamica

Dasatinib inibisce l'attività della chinasi BCR-ABL e delle chinasi della famiglia SRC oltre a diverse altre chinasi oncogeniche selezionate tra cui c-KIT, il recettore della Efrina (EPH) e il recettore PDGFβ. Dasatinib è un potente inibitore subnanomolare della chinasi BCR-ABL, con potenza a concentrazione di 0,6-0,8 nM. Si lega ad entrambe le conformazioni attiva e non attiva dell'enzima BCR-ABL.

Meccanismo d'azione

In vitro, dasatinib è attivo su linee cellulari leucemiche che rappresentano varianti sensibili e resistenti a imatinib. Questi studi non-clinici mostrano che dasatinib può superare la resistenza a imatinib risultante dalla iperespressione di BCR-ABL, da mutazioni del dominio chinasi di BCR-ABL, dall'attivazione di vie alternative di trasduzione del segnale che coinvolgono la famiglia delle SRC chinasi (LYN, HCK) e l'iperespressione del gene della *multi-drug resistance*. Inoltre, dasatinib inibisce la famiglia delle SRC chinasi a concentrazioni subnanomolari.

In vivo, in sperimentazioni separate che hanno utilizzato modelli murini di LMC, dasatinib è stato in grado di prevenire la progressione della LMC dalla fase cronica alla fase blastica ed ha prolungato la sopravvivenza di topi a cui sono state impiantate in varie sedi, incluso il sistema nervoso centrale, linee cellulari di LMC prelevate da paziente.

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio di Fase I, nei primi 84 pazienti trattati e seguiti fino a 27 mesi, sono state osservate risposte ematologiche e citogenetiche in ogni fase di LMC e nella LLA Ph+. Le risposte sono state di lunga durata in tutte le fasi di LMC e LLA Ph+.

Sono stati effettuati quattro studi clinici di Fase II, in aperto, a braccio singolo, non controllati, per determinare la sicurezza e l'efficacia di dasatinib in pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica mieloide, che si sono dimostrati resistenti o intolleranti a imatinib. È stato condotto uno studio, randomizzato, non comparativo in pazienti in fase cronica che hanno fallito il trattamento iniziale con 400 o 600 mg di imatinib. La dose di partenza di dasatinib è stata di 70 mg due volte al giorno. Sono state permesse modifiche della dose per aumentare l'attività o per gestire la tossicità (vedere paragrafo 4.2).

Due studi clinici di Fase III in aperto, randomizzati, sono stati condotti per valutare l'efficacia di dasatinib somministrato una volta al giorno in confronto a dasatinib somministrato due volte al giorno. Inoltre, uno studio clinico in aperto, randomizzato, comparativo di Fase III è stato condotto in pazienti adulti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi.

L'efficacia di dasatinib si basa sul tasso di risposta ematologica e citogenetica.

Un'ulteriore evidenza del beneficio clinico di dasatinib è stata data dalla durata della risposta e dalla percentuale di sopravvivenza stimata.

Negli studi clinici sono stati valutati in totale 2.712 pazienti; dei quali il 23% di età ≥ 65 anni e il 5% di età ≥ 75 anni.

LMC in fase cronica - Di nuova diagnosi

Uno studio clinico internazionale, in aperto, multicentrico, randomizzato, comparativo di Fase III è stato condotto in pazienti adulti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere SPRYCEL 100 mg una volta al giorno o imatinib 400 mg una volta al giorno. L'endpoint primario era il tasso di risposta citogenetica completa confermata (cCCyR) entro 12 mesi. Gli endpoint secondari includevano il tempo di permanenza in cCCyR (misura della durata della risposta), il tempo al raggiungimento della cCCyR, il tasso di risposta molecolare maggiore (MMR), il tempo al raggiungimento della MMR, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). Altri rilevanti risultati di efficacia includevano CCyR e percentuali di risposta molecolare completa (CMR). Lo studio è in corso.

Un totale di 519 pazienti sono stati randomizzati in un gruppo di trattamento: 259 con SPRYCEL e 260 con imatinib. Le caratteristiche al basale erano ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento con riferimento all'età (l'età mediana era di 46 anni per il gruppo SPRYCEL e 49 anni per quello imatinib con il 10% e l'11%, rispettivamente, di pazienti con 65 anni ed oltre di età), sesso (donne 44% e 37%, rispettivamente) e razza (caucasica 51% e 55%; asiatica 42% e 37%, rispettivamente). Al basale, la distribuzione secondo il Rischio Hasford era simile nei gruppi di trattamento SPRYCEL e imatinib (basso rischio: 33% e 34%; rischio intermedio 48% e 47%; alto rischio: 19% e 19%, rispettivamente). Con un minimo di 12 mesi di follow-up, l'85% dei pazienti randomizzati nel gruppo SPRYCEL e l'81% dei pazienti randomizzati nel gruppo imatinib ancora ricevevano trattamento di prima linea.

L'interruzione entro i 12 mesi dovuta alla progressione della malattia si è verificata nel 3% dei pazienti trattati con SPRYCEL e nel 5% dei pazienti trattati con imatinib.

Con un follow-up minimo di 60 mesi, il 60% dei pazienti randomizzati nel gruppo SPRYCEL ed il 63% dei pazienti randomizzati nel gruppo imatinib stavano ancora ricevendo un trattamento di prima linea. L'interruzione entro i 60 mesi dovuta alla progressione della malattia si è verificata nell'11% dei pazienti trattati con SPRYCEL e nel 14% dei pazienti trattati con imatinib.

I risultati dell'efficacia sono presentati nella Tabella 9. Una maggiore proporzione statisticamente significativa di pazienti nel gruppo SPRYCEL ha raggiunto una cCCyR in confronto ai pazienti del gruppo imatinib entro i primi 12 mesi di trattamento. L'efficacia di SPRYCEL è stata costantemente dimostrata tra i differenti sottogruppi, inclusi l'età, il sesso ed il rischio Hasford al basale.

Tabella 9: Risultati di efficacia da uno studio di fase 3 su pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-valore
Tasso di risposta (95% IC)			
Risposta citogenetica			
entro 12 mesi			
cCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
entro 24 mesi			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
entro 36 mesi			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
entro 48 mesi			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
entro 60 mesi			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Risposta molecolare maggiore^c			
12 mesi	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 mesi	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 mesi	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 mesi	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mesi	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Hazard ratio (HR)			
entro 12 mesi (99,99% IC)			
Tempo di ottenimento della cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Tempo di ottenimento della MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Durata della cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
entro 24 mesi (95% IC)			
Tempo di ottenimento della cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Tempo di ottenimento della MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Durata della cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
entro 36 mesi (95% IC)			
Tempo di ottenimento della cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Tempo di ottenimento della MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Durata della cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
entro 48 mesi (95% IC)			
Tempo di ottenimento della cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Tempo di ottenimento della MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Durata della cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
entro 60 mesi (95% IC)			
Tempo di ottenimento della cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Tempo di ottenimento della MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Durata della cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a La risposta citogenetica completa confermata (cCCyR) è definita come una risposta rilevata in due occasioni consecutive (con un intervallo di almeno 28 giorni).

^b La risposta citogenetica completa (CCyR) si basa su una singola valutazione citogenetica del midollo osseo.

^c La risposta molecolare maggiore (in qualsiasi momento) è stata definita come rapporto BCR-ABL ≤ 0,1% con la RQ-PCR in campioni di sangue periferico standardizzata alla scala internazionale. Queste sono percentuali cumulative che rappresentano il follow-up minimo per il periodo specificato.

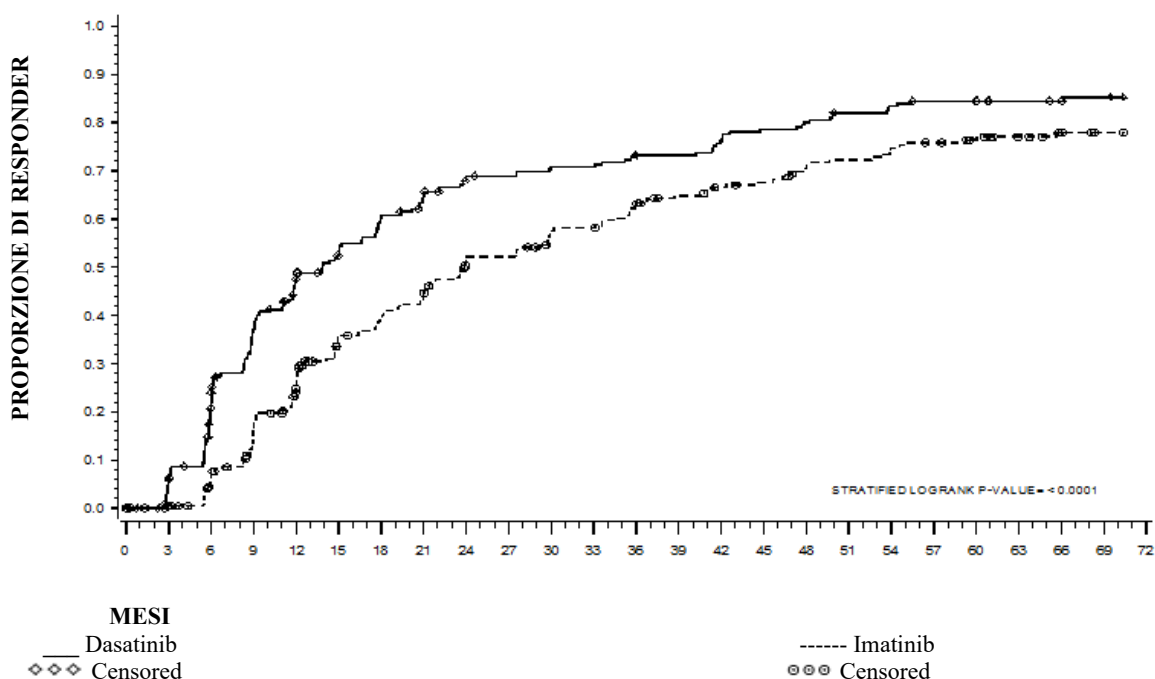
*E' aggiustato al punteggio secondo il Rischio-Hasford e indica la significatività statistica ad un livello nominale pre-definito di significatività.

IC = intervallo di confidenza

Dopo 60 mesi di follow-up, nei pazienti con cCCyR confermata, nel gruppo SPRYCEL il tempo mediano di ottenimento della cCCyR è stato di 3,1 mesi e nel gruppo imatinib di 5,8 mesi. Dopo 60 mesi di follow-up nei pazienti con MMR, nel gruppo SPRYCEL il tempo mediano di ottenimento della MMR è stato di 9,3 mesi e nel gruppo imatinib di 15,0 mesi. Questi risultati sono coerenti con quelli visti a 12, 24 e 36 mesi.

Il tempo di ottenimento della MMR è illustrato graficamente nella Figura 1. Il tempo di ottenimento della MMR nei pazienti trattati con dasatinib è stato costantemente più breve rispetto a quello dei pazienti trattati con imatinib.

Figura 1: Stima di Kaplan-Meier del tempo di ottenimento della risposta molecolare maggiore (MMR)

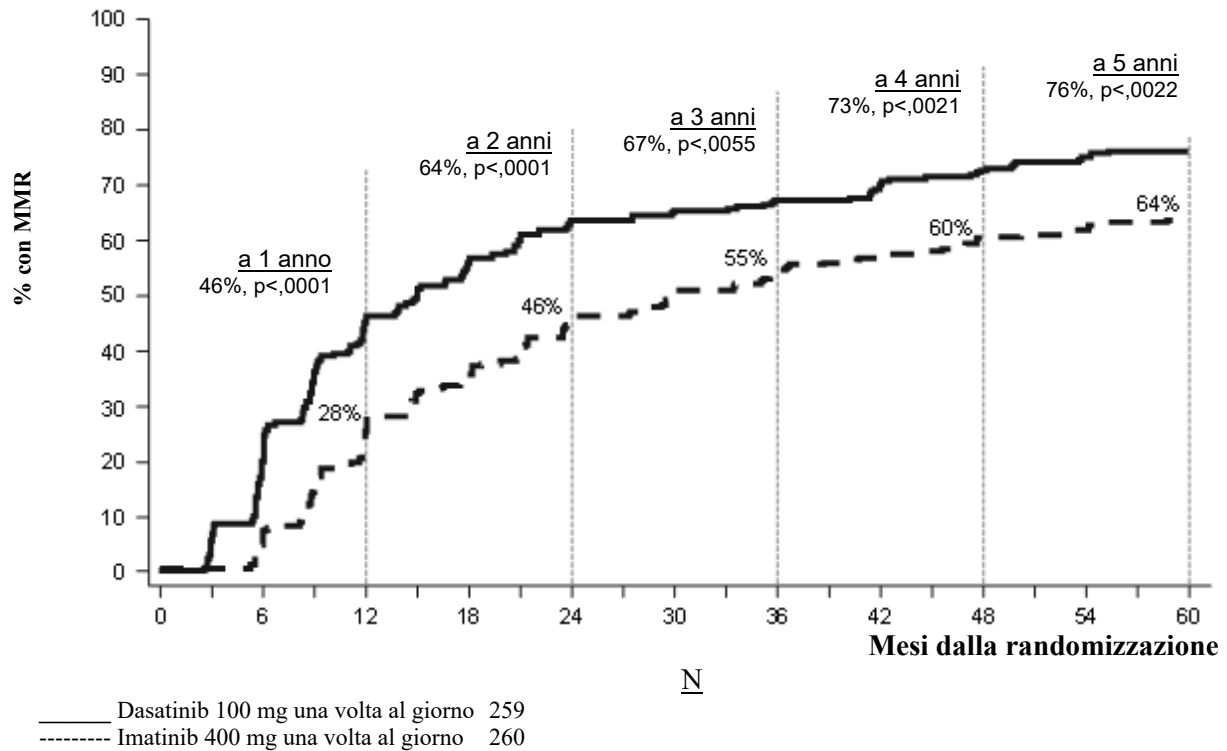


GRUPPO	# RESPONDER / # RANDOMIZZATI	HAZARD RATIO (95% IC)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib su imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Le percentuali di cCCyR nei gruppi di trattamento SPRYCEL e imatinib, rispettivamente, entro 3 mesi (54% e 30%), 6 mesi (70% e 56%), 9 mesi (75% e 63%), 24 mesi (80% e 74%), 36 mesi (83% e 77%), 48 mesi (83% e 79%) e 60 mesi (83% e 79%) sono state consistenti con l'endpoint primario. Anche le percentuali di MMR nei gruppi di trattamento SPRYCEL e imatinib, rispettivamente, entro 3 mesi (8% e 0,4%), 6 mesi (27% e 8%), 9 mesi (39% e 18%), 12 mesi (46% e 28%), 24 mesi (64% e 46%), 36 mesi (67% e 55%), 48 mesi (73% e 60%) e 60 mesi (76% e 64%) sono state consistenti con l'endpoint primario.

I tassi di MMR ad ogni specifico timepoint sono illustrati graficamente nella Figura 2. I tassi di MMR nei pazienti trattati con dasatinib sono stati costantemente più alti rispetto a quelli dei pazienti trattati con imatinib.

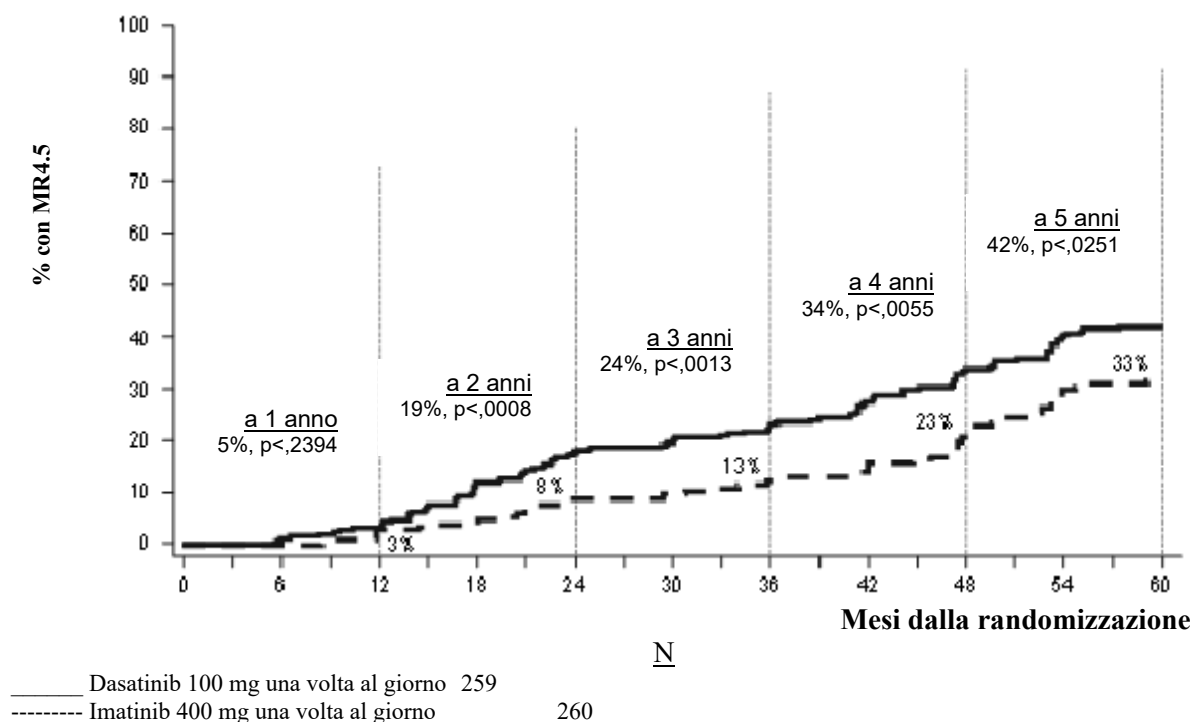
Figura 2: Tassi di MMR nel tempo - tutti i pazienti randomizzati in uno studio di fase 3 di pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi



La proporzione di pazienti che hanno ottenuto un rapporto BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (riduzione di 4 logaritmi) in qualsiasi momento è stata più elevata nel gruppo SPRYCEL rispetto al gruppo imatinib (54,1% versus 45%). La proporzione di pazienti che hanno raggiunto una percentuale di rapporto BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (riduzione di 4,5 logaritmi) in qualsiasi momento è stata più elevata nel gruppo SPRYCEL rispetto al gruppo imatinib (44% versus 34%).

I tassi di MR4.5 nel tempo sono illustrati graficamente nella Figura 3. I tassi di MR4.5 nei pazienti trattati con dasatinib sono stati costantemente più alti rispetto a quelli dei pazienti trattati con imatinib.

Figura 3: Tassi di MR4.5 nel tempo - tutti i pazienti randomizzati in uno studio di fase 3 su pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi



In ogni gruppo di rischio, determinato secondo il punteggio Hasford, la percentuale di MMR, in qualsiasi momento, è stata più elevata nel gruppo SPRYCEL rispetto al gruppo imatinib (rischio basso: 90% e 69%, rischio intermedio: 71% e 65%, rischio alto: 67% e 54%, rispettivamente).

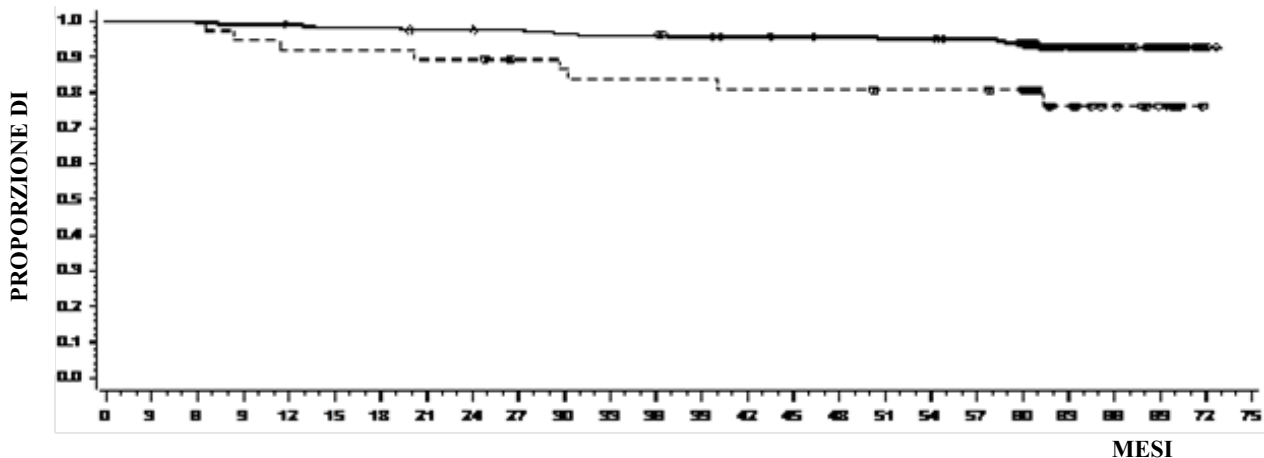
In un'analisi ulteriore, un maggior numero di pazienti trattati con dasatinib (84%) ha ottenuto una risposta molecolare precoce (definita come livelli BCR-ABL \leq 10% a 3 mesi) rispetto ai pazienti trattati con imatinib (64%). I pazienti che raggiungono una risposta molecolare precoce hanno un rischio più basso di trasformazione, un tasso più alto di sopravvivenza libera da progressione (PFS) ed un tasso più alto di sopravvivenza globale (OS), come mostrato nella Tabella 10.

Tabella 10: Pazienti trattati con dasatinib con BCR-ABL \leq 10% e $>$ 10% a 3 mesi

Dasatinib N = 235	Pazienti con BCR-ABL \leq 10% a 3 mesi	Pazienti con BCR-ABL $>$ 10% a 3 mesi
Numero di pazienti (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Trasformazione a 60 mesi, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Tasso di PFS a 60 mesi (95% IC)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Tasso di OS a 60 mesi (95% IC)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

La sopravvivenza globale (OS) ad ogni specifico timepoint è illustrata graficamente nella Figura 4. Il tasso di OS è stato costantemente più alto nei pazienti trattati con dasatinib che hanno raggiunto dei livelli di BCR-ABL \leq 10% a 3 mesi rispetto a quelli che non hanno raggiunto questi livelli.

Figura 4: Landmark plot per la sopravvivenza globale per dasatinib in rapporto ai livelli di BCR-ABL ($\leq 10\%$ o $> 10\%$) a 3 mesi in uno studio di fase 3 su pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi



Pazienti a rischio

$\leq 10\%$	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

— $\leq 10\%$
◇◇◇ Censored

----- $> 10\%$
◇◇◇ Censored

GRUPPO (CI)	# DECESSI / # Land Patient	MEDIANA (95% IC)	HAZARD RATIO (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)	0,29 (0,12 - 0,69)
$> 10\%$	8/37	(. - .)	

La progressione di malattia è stata definita come un aumento dei globuli bianchi nonostante una appropriata gestione terapeutica, perdita di CHR, perdita di CyR o CCyR, progressione alla fase accelerata o alla fase blastica o decesso. La percentuale stimata di PFS a 60 mesi era 88,9% (IC: 84%-92,4%) sia per i gruppi di trattamento dasatinib sia per quelli imatinib. A 60 mesi, la trasformazione verso la fase accelerata o blastica si è verificata in meno pazienti trattati con dasatinib (n = 8; 3%) rispetto ai pazienti trattati con imatinib (n = 15; 5,8%). Le percentuali stimate di sopravvivenza a 60 mesi per i pazienti trattati con dasatinib e imatinib sono state del 90,9% (IC: 86,6%-93,8%) e 89,6% (IC: 85,2%-92,8%), rispettivamente. Non ci sono state differenze nell'OS (HR 1,01, 95% IC: 0,58-1,73, p=0,9800) e nella PFS (HR 1,00; 95% IC: 0,58-1,72, p=0,9998) tra dasatinib e imatinib.

Nei pazienti che presentano progressione della malattia o vanno incontro ad interruzione della terapia con dasatinib o imatinib, il sequenziamento BCR-ABL è stato effettuato sui campioni di sangue dei pazienti laddove disponibili. Percentuali simili di mutazione sono state osservate in entrambi i bracci di trattamento. Le mutazioni identificate nei pazienti trattati con dasatinib sono state T315I, F317I/L e V299L. Nel braccio di trattamento imatinib è stato identificato un diverso spettro di mutazione. Sulla base dei dati *in vitro* sembra che dasatinib non sia attivo contro la mutazione T315I.

LMC in fase cronica - Resistenza o intolleranza alla precedente terapia con imatinib

Sono stati effettuati due studi clinici in pazienti resistenti o intolleranti ad imatinib; l'endpoint primario di efficacia in questi studi è stato una risposta citogenetica maggiore (MCyR).

Studio 1

E' stato condotto uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, non comparativo in cui pazienti che hanno fallito il trattamento iniziale con 400 o 600 mg di imatinib sono stati randomizzati (2:1) a ricevere dasatinib (70 mg due volte al giorno) o imatinib (400 mg due volte al giorno). E' stato possibile il crossover all'altro braccio di trattamento per i pazienti che hanno mostrato evidenza di progressione di malattia o intolleranza non gestibile con modificazioni di dose. L'endpoint primario

era l'MCyR a 12 settimane. Sono disponibili i risultati per 150 pazienti: 101 randomizzati a dasatinib e 49 a imatinib (tutti resistenti a imatinib). Il tempo mediano dalla diagnosi alla randomizzazione è stato di 64 mesi nel gruppo trattato con dasatinib e 52 mesi in quello con imatinib. Tutti i pazienti erano pesantemente pretrattati. Il 93% dell'intera popolazione di pazienti aveva ottenuto una risposta ematologica completa (CHR) al precedente trattamento con imatinib. Una precedente risposta citogenetica maggiore (MCyR) a imatinib era stata ottenuta rispettivamente dal 28% e dal 29% dei pazienti nei bracci randomizzati dasatinib e imatinib.

La durata mediana del trattamento è stata di 23 mesi per dasatinib (con il 44% dei pazienti trattati per più di 24 mesi fino a oggi) e 3 mesi per imatinib (con il 10% dei pazienti trattati per più di 24 mesi fino a oggi). Il 93% dei pazienti nel braccio con dasatinib e l'82% dei pazienti nel braccio con imatinib ha ottenuto una CHR prima del *crossover*.

A 3 mesi, una MCyR si è verificata più spesso nel braccio con dasatinib (36%) rispetto al braccio con imatinib (29%). E' da notare che una risposta citogenetica completa (CCyR) è stata riportata nel 22% dei pazienti nel braccio con dasatinib mentre solo nell'8% dei pazienti nel braccio con imatinib. Con un trattamento più lungo ed un follow-up (mediano di 24 mesi), una MCyR è stata raggiunta nel 53% dei pazienti trattati con dasatinib (CCyR nel 44%) e il 33% dei pazienti trattati con imatinib (CCyR nel 18%) prima del *crossover*. Tra i pazienti che avevano ricevuto 400 mg di imatinib prima di entrare nello studio, una MCyR è stata raggiunta nel 61% dei pazienti nel braccio con dasatinib e 50% nel braccio con imatinib.

Sulla base della valutazione di Kaplan-Meier, la percentuale di pazienti che ha mantenuto una MCyR per 1 anno è stata del 92% (95% IC: [85%-100%]) per dasatinib (CCyR 97%, 95% IC: [92%-100%]) e del 74% (95% IC: [49%-100%]) per imatinib (CCyR 100%). La percentuale dei pazienti che ha mantenuto una MCyR per 18 mesi è stata del 90% (95% IC: [82%-98%]) per dasatinib (CCyR 94%, 95% IC: [87%-100%]) e del 74% (95% IC: [49%-100%]) per imatinib (CCyR 100%).

Sulla base della valutazione di Kaplan-Meier, la percentuale dei pazienti che ha avuto 1 anno di sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata del 91% (95% IC: [85%-97%]) per dasatinib e del 73% (95% IC: [54%-91%]) per imatinib. La percentuale dei pazienti che hanno avuto PFS a 2 anni è stata dell'86% (95% IC: [78%-93%]) per dasatinib e del 65% (95% IC: [43%-87%]) per imatinib.

In totale, il 43% dei pazienti nel braccio con dasatinib e l'82% nel braccio con imatinib ha riportato un fallimento del trattamento, definito come progressione di malattia o *crossover* all'altro trattamento (assenza di risposta, intolleranza al medicinale in studio, ecc.).

L'indice di risposta molecolare maggiore (definito come BCR-ABL/ controllo del trascritto $\leq 0,1\%$ con la RQ-PCR in campioni di sangue periferico) prima del *crossover* era del 29% per dasatinib e del 12% per imatinib.

Studio 2

E' stato condotto uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in pazienti resistenti o intolleranti a imatinib (cioè pazienti che hanno riportato tossicità significativa durante il trattamento con imatinib che ha impedito un ulteriore trattamento).

In totale 387 pazienti hanno ricevuto 70 mg due volte al giorno di dasatinib (288 resistenti e 99 intolleranti). Il tempo mediano dalla diagnosi all'inizio del trattamento è stato di 61 mesi. La maggior parte dei pazienti (53%) aveva ricevuto un precedente trattamento con imatinib per più di 3 anni. La maggioranza dei pazienti resistenti (72%) aveva ricevuto > 600 mg di imatinib. Oltre all'imatinib, il 35% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia citotossica, il 65% aveva già ricevuto interferone ed il 10% era stato sottoposto a trapianto di cellule staminali. Il 38% dei pazienti aveva al basale mutazioni note come causa di resistenza all'imatinib. La durata mediana del trattamento con dasatinib è stata di 24 mesi con il 51% dei pazienti trattati per > 24 mesi fino ad oggi. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 11. La MCyR è stata raggiunta nel 55% dei pazienti resistenti ad imatinib e nell'82% dei pazienti intolleranti ad imatinib. Con un follow-up minimo di 24 mesi, 21 dei 240 pazienti, che avevano raggiunto la MCyR, hanno progredito e la durata mediana della MCyR non è stata raggiunta.

Sulla base della valutazione di Kaplan-Meier, il 95% (95% IC: [92%-98%]) dei pazienti ha mantenuto la MCyR per 1 anno e l'88% (95% IC: [83%-93%]) ha mantenuto la MCyR per 2 anni. La proporzione dei pazienti che ha mantenuto la CCyR per un anno è stata del 97% (95% IC: [94%-99%]) e per 2 anni è stata del 90% (95% IC: [86%-95%]). Il 42% dei pazienti resistenti ad imatinib senza precedente MCyR ad imatinib (n= 188) hanno raggiunto la MCyR con dasatinib.

Ci sono state 45 diverse mutazioni BCR-ABL nel 38% dei pazienti arruolati in questo studio. Risposte ematologiche complete o MCyR è stata raggiunta in pazienti che presentavano una varietà di mutazioni BCR-ABL associate con resistenza ad imatinib eccetto T315I. La percentuale di MCyR a 2 anni era simile se i pazienti avevano una qualunque mutazione basale BCR-ABL, mutazione P-loop, o nessuna mutazione (63%, 61% e 62%, rispettivamente).

Tra i pazienti resistenti ad imatinib, la percentuale stimata di PFS è stata dell'88% (95% IC: [84%-92%]) ad 1 anno e del 75% (95% IC: [69%-81%]) a 2 anni. Tra i pazienti intolleranti ad imatinib, la percentuale stimata di PFS è stata del 98% (95% IC: [95%-100%]) ad 1 anno e del 94% (95% IC: [88%-99%]) a 2 anni.

La percentuale della risposta molecolare maggiore a 24 mesi era del 45% (35% per pazienti resistenti ad imatinib e 74% per pazienti intolleranti ad imatinib).

LMC in fase accelerata

E' stato condotto uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in pazienti intolleranti o resistenti a imatinib. Un totale di 174 pazienti (161 resistenti e 13 intolleranti a imatinib) ha ricevuto 70 mg due volte al giorno di dasatinib. Il tempo mediano dalla diagnosi all'inizio del trattamento è stato di 82 mesi. La durata mediana del trattamento con dasatinib è stata di 14 mesi con il 31% dei pazienti trattati per > 24 mesi fino ad oggi. La percentuale della risposta molecolare maggiore (valutata su 41 pazienti con una CCyR) è stata del 46% a 24 mesi. Ulteriori risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 11.

LMC in fase blastica mieloide

E' stato condotto uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in pazienti intolleranti o resistenti a imatinib. In totale 109 pazienti (99 resistenti e 10 intolleranti a imatinib) hanno ricevuto 70 mg due volte al giorno di dasatinib. Il tempo mediano dalla diagnosi all'inizio del trattamento è stato di 48 mesi. La durata mediana del trattamento con dasatinib è stata di 3,5 mesi con il 12% dei pazienti trattati per > 24 mesi fino ad oggi. La percentuale della risposta molecolare maggiore (valutata su 19 pazienti con una CCyR) è stata del 68% a 24 mesi. Ulteriori risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 11.

LMC in fase blastica linfoide e LLA Ph+

E' stato condotto uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in pazienti con LMC in fase blastica linfoide o LLA Ph+ intolleranti o resistenti ad una precedente terapia con imatinib. In totale 48 pazienti (42 resistenti e 6 intolleranti a imatinib) con LMC in fase blastica linfoide hanno ricevuto 70 mg due volte al giorno di dasatinib. Il tempo mediano dalla diagnosi all'inizio del trattamento è stato di 28 mesi. La durata mediana del trattamento con dasatinib è stata di 3 mesi con 2% dei pazienti trattati per > 24 mesi fino ad oggi. La percentuale della risposta molecolare maggiore (stabilita sui 22 pazienti trattati con una CCyR) è stata del 50% a 24 mesi. Inoltre 46 pazienti con LLA Ph+ (44 resistenti e 2 intolleranti a imatinib) hanno ricevuto 70 mg due volte al giorno di dasatinib. Il tempo mediano dalla diagnosi all'inizio del trattamento è stato di 18 mesi. La durata mediana del trattamento con dasatinib è stata di 3 mesi con il 7% dei pazienti trattati per > 24 mesi fino ad oggi. La percentuale della risposta molecolare maggiore (valutata sui 25 pazienti trattati con una CCyR) è stata del 52% a 24 mesi. Ulteriori risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 11. Da notare che le risposte ematologiche maggiori (MaHR) sono state ottenute rapidamente (la maggior parte entro 35 giorni dalla prima somministrazione di dasatinib per pazienti con LMC in fase blastica linfoide ed entro 55 giorni per pazienti con LLA Ph+).

Tabella 11: L'efficacia di SPRYCEL negli studi di fase II a braccio singolo^a

	Cronica (n= 387)	Accelerata (n= 174)	Blastica mieloide (n= 109)	Blastica linfoide (n= 48)	LLA Ph+ (n= 46)
Percentuale di risposta ematologicab (%)					
MaHR (95% IC)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% IC)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% IC)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Durata della MaHR (%; stima Kaplan-Meier)					
1 anno	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 anno	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Risposta citogeneticac (%)					
MCyR (95% IC)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% IC)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Sopravvivenza (%; stima Kaplan-Meier)					
Libera da					
Progressione					
1 anno	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 anno	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Totale					
1 anno	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 anno	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

I dati descritti in questa tabella derivano da studi durante i quali è stata utilizzata una dose di partenza di 70 mg due volte al giorno. Vedere paragrafo 4.2 per la dose di partenza raccomandata.

^a I numeri in grassetto sono i risultati degli endpoint primari.

^b Criteri della risposta ematologica (tutte le risposte confermate dopo 4 settimane): risposta ematologica maggiore (MaHR) = risposta ematologica completa (CHR) + nessuna evidenza di leucemia (NEL).

CHR (LMC cronica): WBC ≤ ULN, piastrine <450.000/mm³, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, <5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili nel sangue periferico <20%, e assenza di coinvolgimento extra midollare.

CHR (LMC avanzata/ LLA Ph+): WBC ≤ ULN, ANC ≥ 1.000/mm³, piastrine ≥ 100.000/mm³, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, blasti nel midollo osseo ≤ 5%, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili nel sangue periferico < 20%, e assenza di coinvolgimento extra midollare.

NEL: stessi criteri della CHR ma ANC tra ≥ 500/mm³ e < 1.000/mm³, o piastrine tra ≥ 20.000/mm³ e ≤ 100.000/mm³.

^c Criteri della risposta citogenetica: completa (0% di metafasi Ph+) o parziale (> 0%-35%). Risposta citogenetica maggiore (MCyR) (0%-35%) comprende sia le risposte complete che quelle parziali.

n/a = non applicabile; IC = intervallo di confidenza; ULN = limite superiore della norma.

L'effetto dopo il trattamento con dasatinib su pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo non è stato pienamente valutato.

Studi clinici di fase III in pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica mieloide e LLA Ph+ resistenti o intolleranti a imatinib

Due studi aperti randomizzati sono stati condotti per valutare l'efficacia di dasatinib somministrato una volta al giorno rispetto a dasatinib somministrato due volte al giorno. I risultati che seguono sono relativi ad un follow-up minimo di 2 anni e 7 anni dopo l'inizio della terapia con dasatinib.

Studio 1

Nello studio condotto nella LMC in fase cronica, l'obiettivo primario era la MCyR in pazienti resistenti all'imatinib. Come principale obiettivo secondario è stata studiata la MCyR in rapporto alla dose totale giornaliera nei pazienti resistenti all'imatinib. Sono state inoltre valutate la durata della MCyR, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale. Un totale di 670 pazienti, di cui 497 resistenti all'imatinib, sono stati randomizzati a ricevere dasatinib 100 mg una volta al giorno, 140 mg una volta al giorno, 50 mg due volte al giorno, o 70 mg due volte al giorno. La durata mediana di trattamento per tutti i pazienti ancora in terapia con un follow-up minimo di 5 anni (n=205) era 59 mesi (range 28-66 mesi). La durata mediana di trattamento per tutti i pazienti a 7 anni di follow-up era 29,8 mesi (range < 1-92,9 mesi).

L'efficacia è stata raggiunta in tutti i gruppi in trattamento con la schedula giornaliera dimostrando un'efficacia paragonabile (non inferiorità) alla schedula due volte al giorno rispetto all'obiettivo primario sull'efficacia (differenza in MCyR 1,9%; intervallo di confidenza del 95% [-6,8% - 10,6%]); comunque, il regime di 100 mg una volta al giorno ha dimostrato una migliore sicurezza e tollerabilità. I risultati di efficacia sono riportati nelle Tabelle 12 e 13.

Tabella 12: Efficacia di SPRYCEL in uno studio di fase III per la definizione della dose ottimale: LMC in fase cronica resistente o intollerante a imatinib (risultati a 2 anni)^a

Tutti i pazienti	n=167
Pazienti resistenti a imatinib	n=124
Percentuale di risposta ematologica ^b (%) (95% IC)	
CHR	92% (86-95)
Risposta citogenetica ^c (%) (95% IC)	
MCyR	
Tutti i pazienti	63% (56-71)
Pazienti resistenti a imatinib	59% (50-68)
CCyR	
Tutti i pazienti	50% (42-58)
Pazienti resistenti a imatinib	44% (35-53)
Risposta molecolare maggiore in pazienti che raggiungono CCyR ^d (%) (95% IC)	
Tutti i pazienti	69% (58-79)
Pazienti resistenti a imatinib	72% (58-83)

^a Risultati riportati per la dose iniziale raccomandata di 100 mg una volta al giorno.

^b Criteri della risposta ematologica (tutte le risposte confermate dopo 4 settimane): completa risposta ematologica (CHR) (LMC cronica): WBC ≤ ULN, piastrine < 450.000/mm³, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili nel sangue periferico < 20%, e assenza di coinvolgimento extramidollare.

^c Criteri della risposta citogenetica: completa (0% metafasi Ph+) o parziale (> 0%-35%). MCyR (0%-35%) comprende sia le risposte complete che quelle parziali.

^d Criteri della risposta molecolare maggiore: definiti come BCR-ABL/trascritto di controllo ≤0,1% con la RQ-PCR in campioni di sangue periferico.

Tabella 13: Efficacia a lungo termine di SPRYCEL in uno studio di fase 3 per la definizione della dose ottimale: pazienti con LMC in fase cronica resistenti o intolleranti a imatinib^a

	Periodo minimo di follow-up			
	1 anno	2 anni	5 anni	7 anni
Risposta molecolare maggiore				
Tutti i pazienti	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pazienti resistenti a imatinib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pazienti intolleranti a imatinib	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Sopravvivenza libera da progressione^b				
Tutti i pazienti	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Pazienti resistenti a imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Pazienti intolleranti a imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Sopravvivenza globale				
Tutti i pazienti	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Pazienti resistenti a imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Pazienti intolleranti a imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Risultati riportati per la dose iniziale raccomandata di 100 mg una volta al giorno.

^b La progressione è stata definita come aumento della conta di WBC, perdita di CHR o MCyR, aumento ≥30% delle metafasi Ph+, malattia in fase accelerata/blastica confermata o morte. La PFS è stata analizzata sul principio intent-to-treat e i pazienti sono stati seguiti per eventi inclusa la terapia susseguente.

Sulla base della valutazione di Kaplan-Meier, la proporzione di pazienti trattati con dasatinib 100 mg una volta al giorno che hanno mantenuto una MCyR per 18 mesi è stata del 93% (95% IC: [88% - 98%]).

L'efficacia è stata valutata anche in pazienti intolleranti a imatinib. In questa popolazione di pazienti che ha ricevuto 100 mg una volta al giorno, la MCyR è stata raggiunta nel 77% e la CCyR nel 67%.

Studio 2

Nello Studio condotto nella LMC in fase avanzata e LLA Ph+ l'obiettivo primario era MaHR. In totale 611 pazienti sono stati randomizzati a ricevere dasatinib 140 mg una volta al giorno o 70 mg due volte al giorno. La durata mediana del trattamento è stata approssimativamente di 6 mesi (range 0,03-31 mesi).

La schedula una volta al giorno ha dimostrato un'efficacia paragonabile (non inferiorità) alla schedula due volte al giorno rispetto all'obiettivo primario sull'efficacia (differenza in MaHR 0,8%; intervallo di confidenza del 95%[-7,1% - 8,7%]); comunque, il regime di 140 mg una volta al giorno ha dimostrato una migliore sicurezza e tollerabilità.

Le percentuali di risposta sono riportate nella Tabella 14.

Tabella 14: Efficacia di SPRYCEL in uno studio di fase III per la definizione della dose ottimale: LMC in fase avanzata e LLA Ph+ (risultati a due anni)^a

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

^a Risultati riportati per la dose iniziale raccomandata di 140 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

^b Criteri di risposta ematologica (tutte le risposte sono state confermate dopo 4 settimane): risposta ematologica maggiore (MaHR) = risposta ematologica completa (CHR) + nessuna evidenza di leucemia (NEL).

CHR: WBC ≤ ULN, ANC ≥ 1.000/mm³, piastrine ≥ 100.000/mm³, nessuna presenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, ≤ 5 % di blasti nel midollo osseo, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, <20% di basofili nel sangue periferico, e nessun coinvolgimento extra midollare.

NEL: stessi criteri della CHR ma ANC tra ≥ 500/mm³ e < 1.000/mm³, o piastrine tra ≥ 20.000/mm³ e ≤ 100.000/mm³.

^c MCyR comprende sia le risposte complete (0% Ph+ metafasi) che le parziali (> 0%-35%).

IC = intervallo di confidenza; ULN = limite superiore della norma.

In pazienti con LMC in fase accelerata trattati con 140 mg una volta al giorno, la durata mediana della MaHR e la sopravvivenza globale mediana non sono state raggiunte e la PFS mediana è stata di 25 mesi.

In pazienti con LMC in fase blastica mieloide trattati con il regime di 140 mg una volta al giorno, la durata mediana della MaHR è stata di 8 mesi, la PFS mediana è stata di 4 mesi e la sopravvivenza globale mediana è stata di 8 mesi. In pazienti con LMC in fase blastica linfoide trattati con il regime di 140 mg una volta al giorno, la durata mediana della MaHR è stata di 5 mesi, la PFS mediana è stata di 5 mesi e la sopravvivenza globale mediana è stata di 11 mesi.

In pazienti con LLA Ph+ trattati con un regime di 140 mg una volta al giorno, la durata mediana della MaHR è stata di 5 mesi, la PFS mediana è stata di 4 mesi e la sopravvivenza globale mediana è stata di 7 mesi.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con LMC

Dei 130 pazienti con LMC in fase cronica trattati in due studi pediatrici, uno studio di Fase I, in aperto, non randomizzato, di dose ranging ed uno studio di Fase II, in aperto, non randomizzato, 84 pazienti (esclusivamente dallo studio di Fase II) hanno presentato LMC in fase cronica di nuova diagnosi e 46 pazienti (17 dello studio di Fase I e 29 dello studio di Fase II) sono risultati resistenti o intolleranti al precedente trattamento con imatinib. Novantasette dei 130 pazienti pediatrici con LMC in fase cronica sono stati trattati con SPRYCEL compresse 60 mg/m² una volta al giorno (dose massima di 100 mg una volta al giorno nei pazienti con area di superficie corporea (BSA) elevata). I pazienti sono stati trattati fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

I principali endpoint di efficacia sono stati: risposta citogenetica completa (CCyR), risposta citogenetica maggiore (MCyR) e risposta molecolare maggiore (MMR). I risultati sono riportati nella Tabella 15.

Tabella 15: Efficacia di SPRYCEL in pazienti pediatrici con LMC in fase cronica
Risposta cumulativa nel tempo per periodo minimo di follow up

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

^a Pazienti dello studio pediatrico di Fase II con LMC in fase cronica di nuova diagnosi trattati con la formulazione in compresse per uso orale

^b Pazienti degli studi pediatrici di Fase I e Fase II con LMC in fase cronica resistente o intollerante a imatinib trattati con la formulazione in compresse per uso orale

Nello studio pediatrico di Fase I, dopo un follow up minimo di 7 anni tra i 17 pazienti con LMC in fase cronica resistente o intollerante a imatinib, la durata mediana di PFS è stata di 53,6 mesi ed il tasso di OS è stato di 82,4%.

Nello studio pediatrico di Fase II, nei pazienti che hanno ricevuto la formulazione in compresse, il tasso di PFS stimato a 24 mesi è stato di 94,0% (82,6; 98,0) nei 51 pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi e di 81,7% (61,4; 92,0) nei 29 pazienti con LMC in fase cronica resistente/intollerante

a imatinib. Dopo 24 mesi di follow up, la OS è stata del 100% nei pazienti con nuova diagnosi e del 96,6% nei pazienti resistenti o intolleranti a imatinib.

Nello studio pediatrico di Fase II, un paziente con nuova diagnosi e 2 pazienti resistenti o intolleranti a imatinib hanno presentato progressione della LMC alla fase blastica.

Trentatré pazienti pediatrici con LMC in fase cronica di nuova diagnosi hanno ricevuto SPRYCEL polvere per sospensione orale ad una dose di 72 mg/m². Questa dose rappresenta un'esposizione del 30% inferiore rispetto alla dose raccomandata (vedere paragrafo 5.2). In questi pazienti, CCyR e MMR sono stati CCyR: 87,9% [95% IC: (71,8-96,6)] e MMR: 45,5% [95% IC: (28,1-63,6)] a 12 mesi.

Nei pazienti pediatrici con LMC in fase cronica trattati con dasatinib e precedentemente esposti a imatinib, le mutazioni rilevate alla fine del trattamento sono state: T315A, E255K e F317L. Tuttavia, E255K e F317L erano state rilevate anche prima del trattamento. Non sono state rilevate mutazioni in pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi alla fine del trattamento.

Pazienti pediatrici con LLA

L'efficacia di SPRYCEL in combinazione con chemioterapia è stata valutata in uno studio registrativo su pazienti pediatrici con più di un anno di età con LLA Ph+ di nuova diagnosi.

In questo studio multicentrico, a controllo storico di Fase II di dasatinib aggiunto a chemioterapia standard 106 pazienti pediatrici con LLA Ph + di nuova diagnosi, di cui 104 pazienti con LLA Ph + confermata, hanno ricevuto dasatinib a una dose giornaliera di 60 mg/m² in un regime di dosaggio continuo per un massimo di 24 mesi, in combinazione con chemioterapia. Ottantadue pazienti hanno ricevuto esclusivamente dasatinib compresse e 24 pazienti hanno ricevuto dasatinib in polvere per sospensione orale almeno una volta, 8 dei quali hanno ricevuto esclusivamente dasatinib in polvere per sospensione orale. Il regime chemioterapico di base era lo stesso utilizzato nello studio AIEOP-BFM ALL 2000 (protocollo chemioterapico standard multi-agente chemioterapico). L'endpoint principale di sicurezza era la sopravvivenza libera da eventi a 3 anni (EFS), che è stata del 65,5% (55,5, 73,7).

Il tasso di malattia residua minima (MRD) negativa valutato mediante riarrangiamento Ig/TCR era del 71,7% al termine del consolidamento in tutti i pazienti trattati. Quando questa percentuale si riferiva agli 85 pazienti con Ig/TCR valutabili, la stima era dell'89,4%. I tassi di MRD negativa alla fine dell'induzione e del consolidamento misurati mediante citometria a flusso erano rispettivamente del 66,0% e 84,0%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di dasatinib è stata valutata in 229 soggetti adulti sani ed in 84 pazienti.

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, dasatinib è rapidamente assorbito nei pazienti, con picchi di concentrazione tra 0,5 e 3 ore. A seguito di somministrazione orale, l'aumento nell'esposizione media (AUC_T) è approssimativamente proporzionale all'aumento della dose per dosi variabili da 25 a 120 mg due volte al giorno. L'emivita terminale media totale di dasatinib nei pazienti è approssimativamente di 5-6 ore.

I dati relativi alla somministrazione in soggetti sani di una dose singola da 100 mg di dasatinib, 30 minuti dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, mostrano un aumento del 14% dell'AUC media del dasatinib. La somministrazione 30 minuti prima di un pasto a basso contenuto di grassi ha mostrato un aumento del 21% dell'AUC media del dasatinib. Gli effetti del cibo osservati non rappresentano cambiamenti clinicamente rilevanti sull'esposizione. La variabilità dell'esposizione a dasatinib è più elevata a digiuno (47% CV) rispetto ad un pasto a basso contenuto di grassi (39% CV) e ad alto contenuto di grassi (32% CV).

Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione di pazienti, è stato stimato che la variabilità dell'esposizione a dasatinib è dovuta principalmente alla variabilità inter-occasionale della

biodisponibilità (44% CV) e, in misura minore, alla variabilità inter-individuale della biodisponibilità ed alla variabilità inter-individuale della clearance (30% e 32% CV, rispettivamente). Non si prevede che la variabilità inter-occasionale casuale della variabilità influenzi l'esposizione cumulativa e l'efficacia o la sicurezza.

Distribuzione

Dasatinib ha mostrato nei pazienti un ampio volume apparente di distribuzione (2.505 L), con un coefficiente di variazione (CV% 93%), suggerendo che il medicinale è largamente distribuito nello spazio extravascolare. Alle concentrazioni clinicamente rilevanti di dasatinib, il legame alle proteine plasmatiche, sulla base degli esperimenti *in vitro*, è stato approssimativamente del 96%.

Biotrasformazione

Dasatinib è largamente metabolizzato nell'uomo con molteplici enzimi coinvolti nella generazione dei metaboliti. A seguito di somministrazione di 100 mg di dasatinib [¹⁴C]-marcato in soggetti sani, il dasatinib immodificato rappresentava il 29% della radioattività plasmatica circolante. La concentrazione plasmatica e l'attività misurata *in vitro* indicano che i metaboliti di dasatinib verosimilmente non giocano un ruolo principale nella farmacologia osservata del prodotto. CYP3A4 è l'enzima principale responsabile del metabolismo del dasatinib.

Eliminazione

L'emivita media del dasatinib va da 3 a 5 ore. La clearance orale apparente media è 363,8 L/hr (CV% 81,3%).

L'eliminazione avviene principalmente attraverso le feci, la maggior parte in forma di metaboliti. A seguito di una dose orale singola di dasatinib [¹⁴C]-marcato, approssimativamente l'89% della dose è stata eliminata entro 10 giorni, con il 4% e l'85% della radioattività ritrovata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Dasatinib immodificato rappresentava lo 0,1% ed il 19% della dose rispettivamente nell'urina e nelle feci, con la restante quota costituita da metaboliti.

Insufficienza epatica e renale

L'effetto dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di una dose singola di dasatinib è stato valutato su 8 soggetti con insufficienza epatica moderata che avevano ricevuto una dose da 50 mg e su 5 soggetti con insufficienza epatica grave che avevano ricevuto una dose da 20 mg confrontati a volontari sani che avevano ricevuto una dose di dasatinib da 70 mg. La C_{max} media e l'AUC di dasatinib aggiustate per la dose da 70 mg sono diminuite, rispettivamente, del 47% e dell'8% nei soggetti con insufficienza epatica moderata confrontati con i soggetti con funzionalità epatica normale. In soggetti con insufficienza epatica grave, la C_{max} media e l'AUC di dasatinib aggiustate per la dose da 70 mg sono diminuite, rispettivamente, del 43% e del 28% confrontati con i soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Dasatinib e i suoi metaboliti non sono escreti in misura significativa attraverso i reni.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di dasatinib è stata valutata in 104 pazienti pediatrici con leucemia o tumori solidi (72 hanno ricevuto la formulazione in compresse e 32 la polvere per sospensione orale).

In uno studio di farmacocinetica pediatrica, l'esposizione al dasatinib dose-normalizzata (C_{avg}, C_{min} and C_{max}) appare simile tra 21 pazienti con LMC in fase cronica e 16 pazienti con LLA Ph+.

Uno studio di bioequivalenza per la valutazione della polvere per sospensione orale rispetto alla formulazione di riferimento in compresse in 77 pazienti adulti ha evidenziato un'esposizione alla polvere per sospensione orale del 19% inferiore rispetto alle compresse di riferimento. I dati relativi alla concentrazione in 32 pazienti pediatrici trattati con la polvere per sospensione orale alla dose di 72 mg/m² sono stati aggregati con i dati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione (PPK) relativa alla formulazione in compresse, dimostrando che l'esposizione alla polvere per sospensione orale (misurata come concentrazione tempo-mediata allo steady state [C_{avgss}]) a 72 mg/m² è stata di circa il 30% inferiore rispetto all'esposizione alle compresse a 60 mg/m². Secondo quanto previsto da una

simulazione basata su un modello di PPK, la raccomandazione per il dosaggio basata sulle fasce di peso corporeo descritta per la polvere per sospensione orale nel paragrafo 4.2 del relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, fornirebbe un'esposizione simile alla dose di 60 mg/m² delle compresse. Tali dati devono essere presi in considerazione se i pazienti devono passare dalla polvere per sospensione orale alle compresse o viceversa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo non-clinico di sicurezza del dasatinib è stato valutato in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo* su topi, ratti, scimmie e conigli.

Le tossicità principali si sono verificate a carico dei sistemi gastrointestinale, ematopoietico e linfatico. La tossicità gastrointestinale è stata dose limitante nei ratti e nelle scimmie, in quanto l'intestino era un organo bersaglio costante. Nei ratti, le diminuzioni da minime a lievi nei parametri degli eritrociti sono state accompagnate da cambiamenti del midollo osseo; variazioni simili si sono verificate con incidenza più bassa nelle scimmie. Tossicità linfoidi nei ratti si è manifestata come deplezione linfoidi dei linfonodi, della milza e del timo e diminuzione di peso degli organi linfatici. Le modifiche a carico dei sistemi gastrointestinale, ematopoietico e linfatico erano reversibili dopo interruzione del trattamento.

I cambiamenti renali nelle scimmie trattate fino a 9 mesi sono stati limitati ad un aumento della mineralizzazione renale di fondo. In uno studio con dose singola orale, nelle scimmie è stata osservata emorragia cutanea non osservata in studi con dosi ripetute sia nelle scimmie che nei ratti. *In vitro*, dasatinib ha inibito nei ratti l'aggregazione piastrinica e prolungato *in vivo* il tempo di sanguinamento cuticolare, ma non ha causato emorragie spontanee.

L'attività *in vitro* di dasatinib nell'analisi dei canali delle fibre hERG e del Purkinje ha suggerito un potenziale per il prolungamento della ripolarizzazione ventricolare cardiaca (intervallo QT). Comunque, in uno studio con dose singola *in vivo* su scimmie vigili monitorate per telemetria, non ci sono stati cambiamenti nell'intervallo QT o nella forma dell'onda elettrocardiografica.

Dasatinib non si è dimostrato mutagenico quando testato con un'analisi delle cellule batteriche *in vitro* (test di Ames) né genotossico in uno studio *in vivo* con un test del micronucleo di topo. Dasatinib è stato considerato clastogenico *in vitro* su cellule di Ovaio di Criceto Cinese (CHO) in divisione.

In uno studio convenzionale sullo sviluppo embrionale precoce e sulla fertilità nel ratto, dasatinib non ha influenzato la fertilità maschile o femminile ma ha indotto embriofetale a dosi simili a quelli di esposizione clinica nell'uomo. Negli studi sullo sviluppo embrionofetale, dasatinib ha, allo stesso modo, indotto lesioni embrionali con associata diminuzione della dimensione della cucciolata nei ratti così come alterazioni scheletriche fetali sia nei ratti sia nei conigli. Questi effetti si sono verificati a dosi che non hanno prodotto tossicità materna, indicando che dasatinib è un agente tossico selettivo per la riproduzione dall'impianto sino al completamento dell'organogenesi.

Nei topi, dasatinib ha indotto immunosoppressione dose-correlata ed efficacemente gestita riducendo la dose e/o modificando lo schema posologico. Dasatinib ha dimostrato un potenziale fototossico in un test *in vitro* mediante l'assunzione di rosso neutro nei fibroblasti del topo. *In vivo*, dasatinib è stato considerato non-fototossico dopo una somministrazione singola orale su topi femmina glabri con esposizione 3 volte superiore all'esposizione umana a seguito di somministrazione della dose terapeutica raccomandata (in base all'AUC).

In uno studio di carcinogenicità a 2 anni, ai ratti sono state somministrate dosi orali di dasatinib pari a 0,3, 1 e 3 mg/kg/die. La dose più alta ha determinato un livello di esposizione plasmatica (AUC) equivalente all'esposizione nell'uomo nell'intervallo di dose iniziale raccomandato da 100 a 140 mg al giorno. Nelle femmine trattate con un'alta dose è stato notato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza combinata di carcinoma a cellule squamose e papilloma nell'utero e nella cervice e nei maschi trattati con una bassa dose è stato notato adenoma prostatico. La rilevanza per l'uomo di quanto riscontrato negli studi di carcinogenicità sui ratti non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio

Carmellosa sodica

Emulsione di simeticone

contenente:

simeticone,
tristearato di polietilenglicole sorbitano,
stearato polietossilato,
gliceridi,
metilcellulosa,
gomma xantana,
acido benzoico,
acido sorbico,
acido solforico.

Acido tartarico

Trisodio citrato anidro

Sodio benzoato (E211)

Silice colloidale idrofobica

Aroma di frutti di bosco misti [contenente alcool benzilico, anidride solforosa (E220)]

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flacone integro

3 anni.

Dopo la ricostituzione

La sospensione orale è stabile per 60 giorni. Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

La sospensione orale ricostituita miscelata con latte, yogurt, succo o purea di mele può essere conservata a temperatura uguale o inferiore a 25°C fino a 1 ora.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità da 120 mL con chiusura in polipropilene a prova di bambino contenente 33 g di polvere per sospensione orale.

Confezione: 1 flacone

Ogni confezione contiene anche un adattatore a pressione in polietilene a bassa densità (PIBA) ed una siringa dosatrice per uso orale da 12 mL (corpo della siringa in polipropilene con stantuffo in polipropilene ad alta densità) in una busta di plastica sigillata.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

SPRYCEL polvere per sospensione orale deve essere ricostituita da un farmacista o da un operatore sanitario qualificato prima di essere dispensato al paziente. La polvere per sospensione orale consiste in una miscela di sostanza attiva ed eccipienti contenuta in un flacone per la ricostituzione. Dopo la ricostituzione, il flacone contiene 99 mL di sospensione orale, di cui 90 mL da utilizzare per il dosaggio e la somministrazione.

L'uso di guanti in lattice o nitrile è raccomandato per l'appropriato smaltimento in caso di manipolazione di polvere versata inavvertitamente dal flacone, al fine di minimizzare il rischio di esposizione cutanea.

Istruzioni per la ricostituzione della polvere per sospensione orale

SPRYCEL polvere per sospensione orale deve essere ricostituita come segue:

Nota: se è necessario ricostituire il contenuto di più di un flacone, completare un flacone alla volta. Lavarsi le mani prima di iniziare la ricostituzione. Questa procedura deve essere eseguita su una superficie pulita.

Fase 1: Battere leggermente il fondo di ciascun flacone (contenente 33 g di SPRYCEL polvere per sospensione orale) per disperdere la polvere. Rimuovere la chiusura a prova di bambino e la membrana sigillata. Aggiungere al flacone 77,0 mL di acqua depurata tutta insieme e chiudere ermeticamente con la chiusura.

Fase 2: Capovolgere immediatamente la bottiglia e agitare vigorosamente, per almeno 60 secondi, al fine di ottenere una sospensione uniforme. Se sono ancora visibili grumi, continuare ad agitare fino alla loro scomparsa. In questo modo, la ricostituzione produce 90 mL (volume estraibile) di 10 mg/mL di SPRYCEL sospensione orale.

Fase 3: Rimuovere la chiusura, inserire l'adattatore a pressione (PIBA) nel collo del flacone e chiudere ermeticamente il flacone con la chiusura a prova di bambino.

Fase 4: Scrivere la data di scadenza della sospensione orale ricostituita sull'etichetta del flacone (la data di scadenza della sospensione orale ricostituita è 60 giorni dalla data di ricostituzione).

Fase 5: Consegnare al paziente o a chi se ne prende cura il flacone con l'adattatore a pressione (PIBA) inserito, il foglio illustrativo e la siringa dosatrice per uso orale nell'astuccio originale. Ricordare al paziente o a chi se ne prende cura di agitare energicamente il flacone prima di ogni utilizzo.

Istruzioni per la somministrazione al paziente

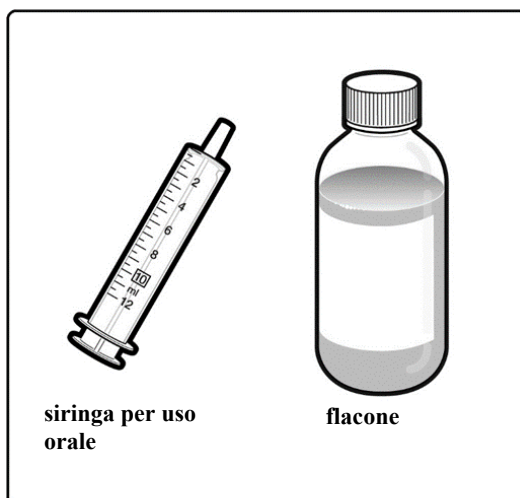
- Prenda SPRYCEL sospensione orale a stomaco vuoto o pieno.
- Si lavi le mani prima e dopo ogni utilizzo.
- Conservi la sospensione orale ricostituita in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.
- Riveda la dose totale prescritta e stabilisca i millilitri (mL) necessari.
- Se la quantità necessaria supera gli 11 mL, è necessario dividerla in 2 dosi, come indicato nella Tabella 16.

Tabella 16: Come dividere una dose di sospensione orale superiore a 11 mL

Dose totale prescritta (mL)	Prima dose (mL)	Seconda dose (mL)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Prima di preparare una dose di SPRYCEL sospensione orale per la somministrazione al paziente, predisporre quanto segue:

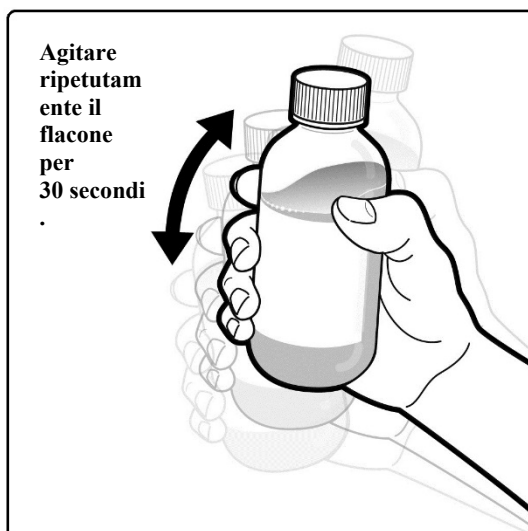
- Asciugamano di carta
- 1 flacone di SPRYCEL sospensione orale contenente una sospensione opaca di colore da bianco a giallo.
- La siringa da 12 mL per uso orale fornita con il flacone.
- Un piccolo contenitore pieno d'acqua da utilizzare per sciacquare la siringa.



Preparare attentamente SPRYCEL sospensione orale da somministrare, misurare la dose e riempire la siringa nel modo seguente:

1. Mescolare SPRYCEL sospensione orale nel flacone chiuso, agitando per 30 secondi.

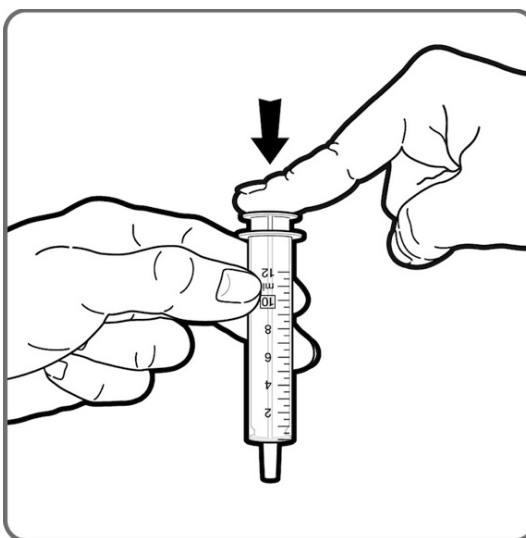
- Agitare bene prima di ogni utilizzo.



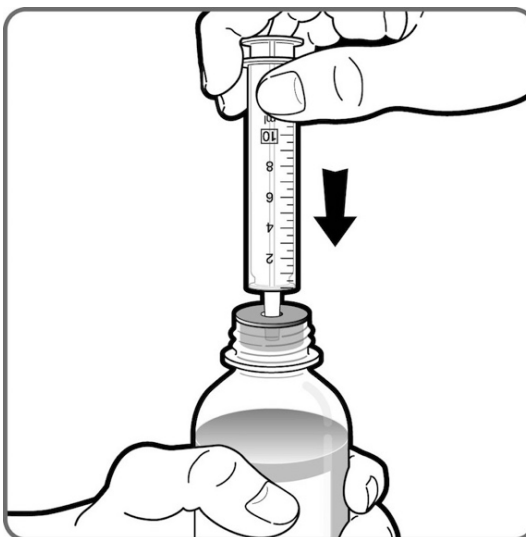
2. Rimuovere la chiusura dal flacone. Assicurarsi che l'adattatore posto sul flacone per il posizionamento della siringa sia saldamente premuto nel flacone.



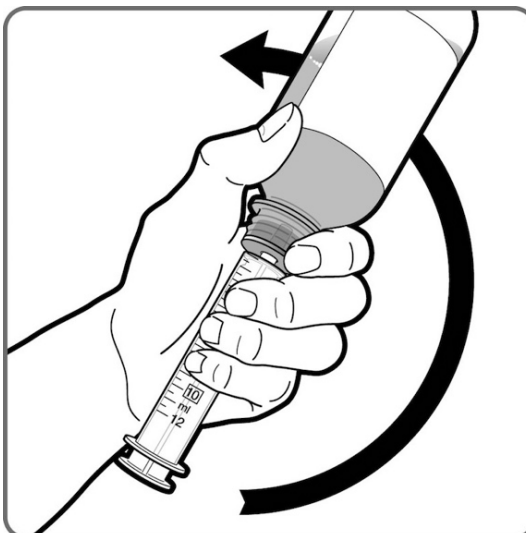
3. Prima di iniziare, guardare le linee di misurazione sul lato della siringa per controllare la quantità da riempire. Le tacche graduate sulla siringa indicano i mL. Individuare la tacca corrispondente alla dose prescritta dal medico. Prima di ogni utilizzo, assicurarsi che lo stantuffo della siringa sia premuto nella parte inferiore del corpo della siringa.



4. Tenendo dritto il flacone, inserire fermamente la punta della siringa nell'adattatore del flacone.

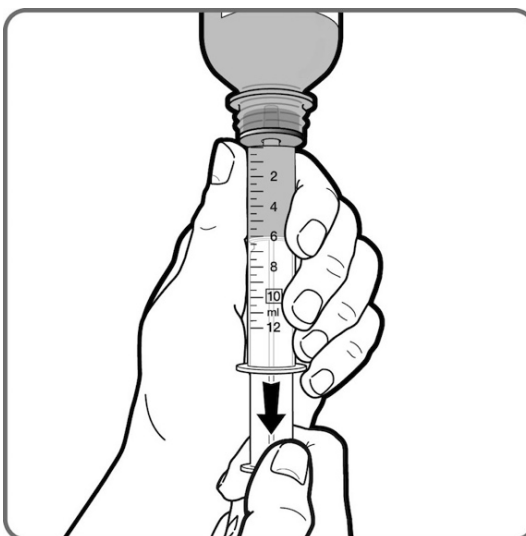


5. Tenendo la punta della siringa saldamente nel flacone, capovolgere il flacone con la siringa a testa in giù.

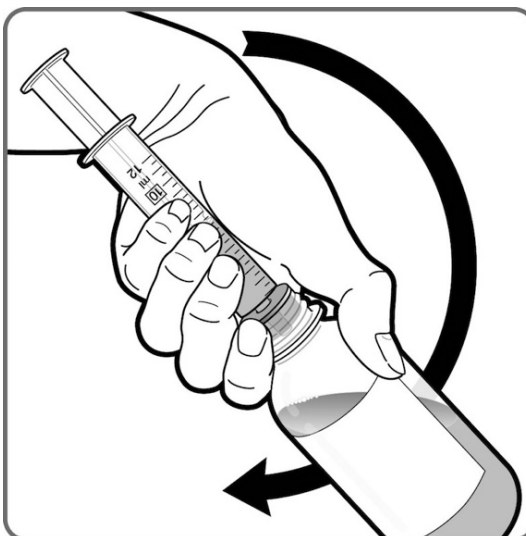


6. Prelevare lentamente la quantità di SPRYCEL sospensione orale prescritta tirando lo stantuffo della siringa fino a quando si raggiunge la tacca graduata corrispondente alla dose prescritta.

- Tenere fermo lo stantuffo per evitare che si muova. Si potrebbe creare un vuoto tirando lo stantuffo indietro nel corpo della siringa.
- Se non è possibile ottenere la dose con un flacone, utilizzare il secondo flacone per completare la dose prescritta. Assicurarsi di agitare il secondo flacone prima dell'uso.



7. Tenendo la punta della siringa inserita saldamente nel flacone, riportare nuovamente a testa in su il flacone con la siringa.



8. Rimuovere la siringa dal flacone, facendo attenzione a non premere lo stantuffo.



9. Con il paziente in posizione eretta, inserire la punta della siringa in bocca, tra la guancia e la lingua. Premere lentamente lo stantuffo verso il basso fino a quando è stata somministrata l'intera dose.

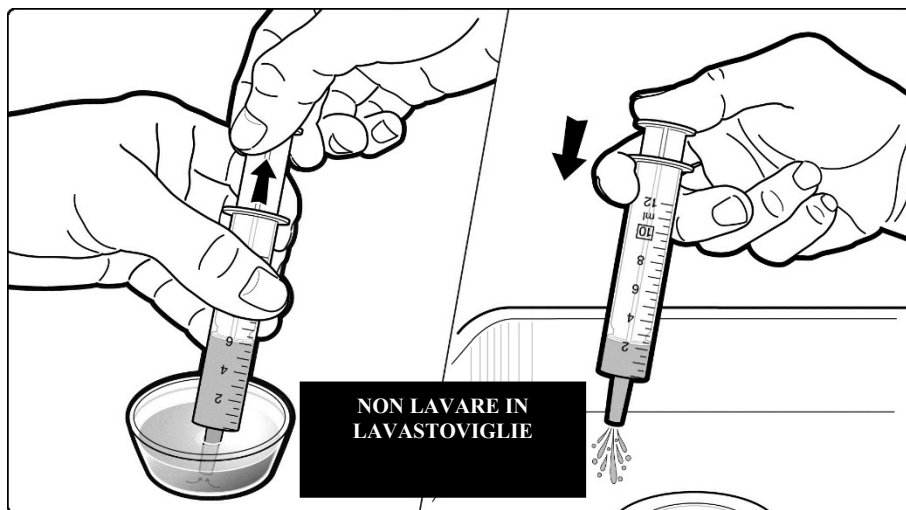
- Controllare che il paziente abbia deglutito l'intera dose.
- Se è necessaria una seconda dose per arrivare alla dose totale prescritta, ripetere le fasi da 3 a 10.
- Reinscrivere la chiusura sul flacone e chiudere ermeticamente.

Conservare in posizione verticale.

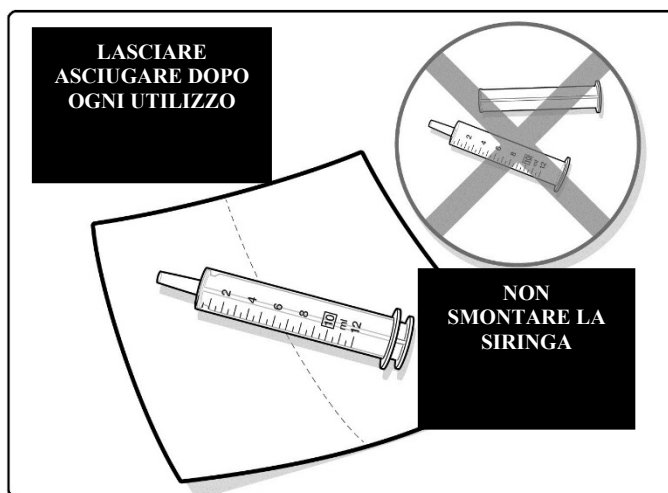


10. Dopo ogni utilizzo, lavare la parte esterna ed interna della siringa e lasciare asciugare all'aria per riutilizzarla il giorno successivo.

- **Non lavare in lavastoviglie.**
- **Non smontare la siringa per evitare di danneggiarla.**



11. Per le istruzioni relative all'eliminazione di farmaci, siringhe e flaconi inutilizzati, leggere il foglio illustrativo (vedere paragrafo 5 'Come conservare SPRYCEL').



Dopo la ricostituzione, la sospensione orale deve essere somministrata utilizzando esclusivamente la siringa dosatrice per uso orale fornita nella confezione. Per le istruzioni per l'uso più dettagliate, consultare il foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/363/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 novembre 2006

Data del rinnovo più recente: 15 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

SPRYCEL compresse rivestite con film
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

SPRYCEL 10 mg/mL polvere per sospensione orale
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

▪ Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

▪ Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**ASTUCCIO ED ETICHETTA PER LA CONFEZIONE CON FLACONE
ASTUCCIO PER LA CONFEZIONE CON BLISTER**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 20 mg compresse rivestite con film
dasatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di dasatinib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene lattosio monoidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film
60 x 1 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/363/004 - 56 compresse rivestite con film (blister)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 compresse rivestite con film (blister per dose unitaria)
EU/1/06/363/001 - 60 compresse rivestite con film (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cartone esterno:
sprycel 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Cartone esterno:
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Cartone esterno:
PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 20 mg compresse
dasatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

confezione calendarizzata:

Lunedì

Martedì

Mercoledì

Giovedì

Venerdì

Sabato

Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**ASTUCCIO ED ETICHETTA PER LA CONFEZIONE CON FLACONE
ASTUCCIO PER LA CONFEZIONE CON BLISTER**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 50 mg compresse rivestite con film
dasatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di dasatinib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene lattosio monoidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film
60 x 1 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/363/005 - 56 compresse rivestite con film (blister)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 compresse rivestite con film (blister per dose unitaria)
EU/1/06/363/002 - 60 compresse rivestite con film (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cartone esterno:
sprycel 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Cartone esterno:
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Cartone esterno:
PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 50 mg compresse
dasatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

confezione calendarizzata:

Lunedì

Martedì

Mercoledì

Giovedì

Venerdì

Sabato

Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**ASTUCCIO ED ETICHETTA PER LA CONFEZIONE CON FLACONE
ASTUCCIO PER LA CONFEZIONE CON BLISTER**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 70 mg compresse rivestite con film
dasatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 70 mg di dasatinib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene lattosio monoidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film
60 x 1 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/363/006 - 56 compresse rivestite con film (blister)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 compresse rivestite con film (blister per dose unitaria)
EU/1/06/363/003 - 60 compresse rivestite con film (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cartone esterno:
sprycel 70 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Cartone esterno:
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Cartone esterno:
PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 70 mg compresse
dasatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

confezione calendarizzata:

Lunedì

Martedì

Mercoledì

Giovedì

Venerdì

Sabato

Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**ASTUCCIO ED ETICHETTA PER LA CONFEZIONE CON FLACONE
ASTUCCIO PER LA CONFEZIONE CON BLISTER**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 80 mg compresse rivestite con film
dasatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di dasatinib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene lattosio monoidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 x 1 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 compresse rivestite con film (blister per dose unitaria)
EU/1/06/363/012 - 30 compresse rivestite con film (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cartone esterno:
sprycel 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Cartone esterno:
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Cartone esterno:
PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 80 mg compresse
dasatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**ASTUCCIO ED ETICHETTA PER LA CONFEZIONE CON FLACONE
ASTUCCIO PER LA CONFEZIONE CON BLISTER**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 100 mg compresse rivestite con film
dasatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di dasatinib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene lattosio monoidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 x 1 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 compresse rivestite con film (blister per dose unitaria)
EU/1/06/363/010 - 30 compresse rivestite con film (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cartone esterno:
sprycel 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Cartone esterno:
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Cartone esterno:
PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 100 mg compresse
dasatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**ASTUCCIO ED ETICHETTA PER LA CONFEZIONE CON FLACONE
ASTUCCIO PER LA CONFEZIONE CON BLISTER**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 140 mg compresse rivestite con film
dasatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 140 mg di dasatinib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene lattosio monoidrato.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 x 1 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 compresse rivestite con film (blister per dose unitaria)
EU/1/06/363/014 - 30 compresse rivestite con film (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Astuccio:Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cartone esterno:
sprycel 140 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Cartone esterno:
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Cartone esterno:
PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 140 mg compresse
dasatinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO ED ETICHETTA PER LA CONFEZIONE CON FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPRYCEL 10 mg/ml polvere per sospensione orale
dasatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flacone di polvere per sospensione orale contiene 990 mg di dasatinib (come monoidrato).
Dopo la ricostituzione, un flacone contiene 99 mL di sospensione orale. Ogni mL di sospensione orale contiene 10 mg di dasatinib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: contiene saccarosio, sodio, sodio benzoato, acido benzoico, alcool benzilico e anidride solforosa (E220).

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per sospensione orale

Cartone esterno:

1 flacone di polvere da 33 g

1 adattatore per flacone

1 siringa per uso orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale dopo ricostituzione.

Dopo la ricostituzione, agitare bene il flacone prima di ogni utilizzo.

Utilizzare la siringa per uso orale annessa alla confezione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Polvere: conservare a temperatura inferiore a 25°C.
Dopo la ricostituzione: conservare in frigorifero. Non congelare. La sospensione non utilizzata deve essere eliminata 60 giorni dopo la ricostituzione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/363/016

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Cartone esterno:
sprycel 10 mg/mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Cartone esterno:
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Cartone esterno:

PC

SN

NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

SPRYCEL 20 mg compresse rivestite con film
SPRYCEL 50 mg compresse rivestite con film
SPRYCEL 70 mg compresse rivestite con film
SPRYCEL 80 mg compresse rivestite con film
SPRYCEL 100 mg compresse rivestite con film
SPRYCEL 140 mg compresse rivestite con film
dasatinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è SPRYCEL e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere SPRYCEL
3. Come prendere SPRYCEL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SPRYCEL
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è SPRYCEL e a cosa serve

SPRYCEL contiene la sostanza attiva dasatinib. Questo medicinale viene utilizzato per il trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC) negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di almeno 1 anno di età. La leucemia è un tumore dei globuli bianchi. I globuli bianchi normalmente aiutano l'organismo a combattere le infezioni. Negli individui affetti da LMC, i globuli bianchi chiamati granulociti iniziano a crescere senza controllo. SPRYCEL inibisce la crescita di queste cellule leucemiche.

SPRYCEL viene anche utilizzato per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) negli adulti, negli adolescenti e nei bambini con almeno 1 anno di età e della LMC in fase blastica linfoide negli adulti che non hanno avuto beneficio dalle precedenti terapie. In individui con LLA, i globuli bianchi chiamati linfociti si moltiplicano molto velocemente e vivono molto a lungo. SPRYCEL inibisce la crescita di queste cellule leucemiche.

Se ha delle domande riguardo a come SPRYCEL agisce o sul motivo per cui le è stato prescritto, consulti il medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere SPRYCEL

Non prenda SPRYCEL

- se è **allergico** a dasatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)

Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere SPRYCEL

- se sta prendendo **farmaci che fluidificano il sangue** o prevengono coaguli (vedere "Altri medicinali e SPRYCEL")
- se ha disturbi al fegato o al cuore, o ne ha avuti
- se inizia **ad avere difficoltà respiratorie, dolore al torace o tosse** mentre assume SPRYCEL: questo potrebbe essere un sintomo di ritenzione di liquidi nei polmoni o nel torace (che può essere più comune in pazienti con età pari o superiore a 65 anni) o potrebbe essere dovuto a modifiche nei vasi sanguigni che irrorano i polmoni
- se lei ha mai avuto o potrebbe avere in corso un'infezione da epatite B. Questo perché SPRYCEL potrebbe causare la riattivazione dell'epatite B, che in alcuni casi può essere fatale. I pazienti verranno esaminati attentamente dal medico per i segni di questa infezione prima di iniziare il trattamento.
- se presenta lividi, sanguinamento, febbre, stanchezza e confusione durante l'assunzione di SPRYCEL, contatti il medico. Questo può essere un segno di danno ai vasi sanguigni noto come microangiopatia trombotica (TMA).

Il medico dovrà monitorare regolarmente la sua condizione clinica per controllare se SPRYCEL sta avendo l'effetto desiderato. Inoltre, le verranno fatti regolarmente esami del sangue mentre prende SPRYCEL.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore ad un anno. L'esperienza dell'uso di SPRYCEL in questa fascia di età è limitata. La crescita e lo sviluppo delle ossa dei bambini che assumono SPRYCEL saranno sottoposti ad attento monitoraggio.

Altri medicinali e SPRYCEL

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

SPRYCEL è metabolizzato principalmente dal fegato. Alcuni medicinali possono interferire con l'effetto di SPRYCEL quando assunti contemporaneamente a SPRYCEL.

Questi farmaci non devono essere usati con SPRYCEL:

- ketoconazolo, itraconazolo - che sono **medicinali antifungini**
- eritromicina, claritromicina, telitromicina - che sono **antibiotici**
- ritonavir - che è un **medicinale antivirale**
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbital - che sono trattamenti per l'**epilessia**
- rifampicina - che è un trattamento per la **tubercolosi**
- famotidina, omeprazolo - che sono medicinali che **bloccano la produzione di acido nello stomaco**
- erba di San Giovanni - una preparazione a base di piante medicinali ottenuta senza prescrizione medica utilizzata per il trattamento della **depressione** e di altre condizioni cliniche (anche conosciuta come *Hypericum perforatum*)

Non assuma medicinali che neutralizzano gli acidi dello stomaco (**antiacidi** come alluminio idrossido o magnesio idrossido) nelle **2 ore precedenti o nelle 2 ore successive all'assunzione di SPRYCEL**.

Informi il medico se sta assumendo **medicinali che fluidificano il sangue** o prevengono coaguli.

SPRYCEL con cibi e bevande

Non assuma SPRYCEL con pompelmo o succo di pompelmo.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza, **informi immediatamente il medico**. **SPRYCEL non deve essere usato in gravidanza** a meno che non sia strettamente necessario. Il medico discuterà con lei i potenziali rischi dell'assunzione di SPRYCEL durante la gravidanza. Ad entrambi, sia uomini che donne che prendono SPRYCEL, verrà raccomandato un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento.

Se sta allattando al seno, informi il medico. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con SPRYCEL.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Nel caso comparissero effetti indesiderati quali capogiri e offuscamento della vista, presti particolare attenzione quando guida e usa macchinari.

SPRYCEL contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere SPRYCEL

SPRYCEL le verrà prescritto solo da un medico esperto nel trattamento della leucemia. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. SPRYCEL è prescritto per gli adulti e i bambini di almeno 1 anno di età.

La dose iniziale raccomandata nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica è di 100 mg una volta al giorno.

La dose iniziale raccomandata nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) in fase accelerata o in fase blastica o con leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) è di 140 mg una volta al giorno.

Il dosaggio nei bambini con LMC in fase cronica o LLA Ph+ è basato sul peso corporeo.

SPRYCEL è somministrato per via orale una volta al giorno sotto forma di SPRYCEL compresse o SPRYCEL polvere per sospensione orale. SPRYCEL compresse non è consigliato nei pazienti di peso inferiore a 10 kg. Nei pazienti di peso inferiore a 10 kg e nei pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse deve essere utilizzata la polvere per sospensione orale. Nel passaggio tra le formulazioni (cioè tra le compresse e la polvere per sospensione orale) può esserci un cambio nella dose, pertanto non deve passare dall'una all'altra.

Il medico deciderà la giusta formulazione e la dose in base al peso, a eventuali effetti collaterali e alla risposta al trattamento. La dose iniziale di SPRYCEL per i bambini è calcolata in base al peso corporeo, come indicato di seguito:

Peso corporeo (kg)^a	Dose giornaliera (mg)
da 10 a <20 kg	40 mg
da 20 a <30 kg	60 mg
da 30 a <45 kg	70 mg
almeno 45 kg	100 mg

^a La compressa non è consigliata nei pazienti di peso inferiore a 10 kg; in questi pazienti deve essere utilizzata la polvere per sospensione orale.

Non vi è una dose raccomandata di SPRYCEL per bambini di età inferiore a 1 anno.

A seconda di come risponderà al trattamento, il medico potrà consigliare una dose maggiore o minore, o anche una breve interruzione del trattamento. Per dosi più alte o più basse potrebbe aver bisogno di assumere associazioni di compresse di diverso dosaggio.

Le compresse possono presentarsi in confezioni con blister calendarizzati. Sono blister con indicati i giorni della settimana. Le frecce indicano la compressa successiva da prendere in accordo al suo programma di trattamento.

Come prendere SPRYCEL

Assuma le compresse alla stessa ora ogni giorno. Deglutisca le compresse intere **senza frantumarle, dividerle o masticarle**. Non assuma compresse disciolte. Non può essere certo di ricevere la dose corretta se frantuma, divide, mastica o disperde le compresse. Le compresse di SPRYCEL possono essere assunte vicino o lontano dai pasti.

Precauzioni particolari per la manipolazione di SPRYCEL

È improbabile che le compresse di SPRYCEL si rompano. Se ciò dovesse accadere, persone diverse dal paziente devono usare guanti quando manipolano SPRYCEL.

Per quanto tempo prendere SPRYCEL

Prenda SPRYCEL giornalmente fintanto che il medico non le dica di smettere. Si assicuri di prendere SPRYCEL per tutto il tempo che le è stato prescritto.

Se prende più SPRYCEL di quanto deve

Se ha preso accidentalmente troppe compresse contatti **immediatamente** il medico. Potrebbe avere bisogno di assistenza medica.

Se dimentica di prendere SPRYCEL

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda la successiva dose programmata alla solita ora.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti possono essere tutti sintomi di gravi effetti indesiderati:

- se ha dolore al torace, respirazione difficoltosa, tosse e svenimento
- se si manifestano **sanguinamenti o lividi inattesi** in assenza di lesioni
- se trova sangue nel vomito, nelle feci o nelle urine, o le feci sono nere
- se si manifestano **segni di infezione** quali febbre, brividi intensi
- se manifesta febbre, dolore alla bocca o alla gola, vesciche o desquamazione della pelle e/o delle mucose

Contatti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei suddetti effetti.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- **Infezioni** (comprende infezioni batteriche, virali e fungine)
- **Cuore e polmoni:** respiro corto
- **Problemi dell'apparato digerente:** diarrea, sensazione o stato di malessere (nausea, vomito)
- **Cute, capelli, occhi, generale:** eruzione cutanea, febbre, gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, mal di testa, sensazione di stanchezza o debolezza, emorragia
- **Dolore:** dolore ai muscoli (durante o dopo interruzione del trattamento), dolore alla pancia (addominale)
- **Esami di laboratorio e strumentali potrebbero dimostrare:** bassa conta delle piastrine, bassa conta dei globuli bianchi (neutropenia), anemia, presenza di liquido nei polmoni (versamento)

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- **Infezioni:** polmonite, infezione da herpes virus (incluso citomegalovirus - CMV), infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni gravi del sangue e dei tessuti (inclusi casi non comuni con esiti fatali)
- **Cuore e polmoni:** palpitazioni, battito cardiaco irregolare, insufficienza cardiaca congestizia, debolezza miocardica, pressione del sangue alta, aumento della pressione nei polmoni, tosse

- **Problemi dell'apparato digerente:** disturbo dell'appetito, alterazioni del gusto, gonfiore o dilatazione della pancia (addome), infiammazione del colon, stitichezza, pirosi gastrica, ulcerazione della bocca, aumento del peso, calo del peso, gastriti
- **Cute, capelli, occhi, generale:** fornicolio della pelle, prurito, pelle secca, acne, infiammazione della pelle, rumore persistente nelle orecchie, perdita di capelli, eccessiva traspirazione, patologie dell'occhio (inclusa vista annebbiata e disturbi della vista), secchezza dell'occhio, lividi, depressione, insonnia, vampate, capogiro, contusione (livido), anoressia, sonnolenza, edema generalizzato
- **Dolore:** dolore alle articolazioni, debolezza muscolare, dolore al torace, dolore a mani e piedi, brividi, rigidità muscolare ed articolare, spasmo muscolare
- **Esami di laboratorio e strumentali potrebbero dimostrare:** liquido intorno al cuore, liquido ai polmoni, aritmia, neutropenia febbrile, sanguinamento gastrointestinale, livelli di acidi urici elevati nel sangue

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- **Cuore e polmoni:** attacco cardiaco (incluso quello con esito fatale), infiammazione del rivestimento (sacco fibroso) che circonda il cuore, battito cardiaco irregolare, dolore al torace dovuto alla mancanza di afflusso di sangue al cuore (angina), bassa pressione sanguigna, restringimento delle vie aeree che può causare difficoltà respiratorie, asma, aumento della pressione del sangue nelle arterie (vasi sanguigni) dei polmoni
- **Problemi dell'apparato digerente:** infiammazione del pancreas, ulcera peptica, infiammazione dell'esofago, pancia (addome) gonfia, lacerazione nella pelle del canale anale, difficoltà a deglutire, infiammazione della cistifellea, ostruzione dei dotti biliari, reflusso gastro-esofageo (una condizione dove gli acidi e altri contenuti dello stomaco risalgono nella gola)
- **Cute, capelli, occhi, generale:** reazioni allergiche tra cui sensibilità, noduli rossi sulla pelle (eritema nodoso), ansia, confusione, sbalzi d'umore, diminuzione del desiderio sessuale, svenimenti, tremori, infiammazione degli occhi che provoca arrossamento o dolore, una malattia della pelle caratterizzata da sensibilità, rossore, chiazze ben definite con improvvisa insorgenza di febbre ed innalzamento del numero di globuli bianchi (dermatosi neutrofila), perdita dell'udito, sensibilità alla luce, compromissione della visione, aumentata lacrimazione degli occhi, disturbi della colorazione della pelle, infiammazione del tessuto adiposo sotto la pelle, ulcere cutanee, vesciche sulla pelle, disturbi delle unghie, patologie dei peli e dei capelli, sindrome mano-piede, insufficienza renale, frequenza urinaria, ingrossamento del seno negli uomini, disturbo mestruale, debolezza generale e malessere, funzione tiroidea diminuita, perdita di equilibrio mentre si cammina, osteonecrosi (una malattia dovuta ad un ridotto afflusso di sangue alle ossa, che può causare perdita ossea e morte dell'osso), artrite, tumefazione della cute ovunque nel corpo
- **Dolore:** infiammazione delle vene che può causare arrossamento, sensibilità e gonfiore, infiammazione dei tendini
- **Cervello:** perdita di memoria
- **Esami di laboratorio e strumentali potrebbero dimostrare:** risultati anormali degli esami del sangue e possibile compromissione della funzione renale causata dai prodotti di lisi del tumore distrutto (sindrome da lisi tumorale), bassi livelli di albumina nel sangue, bassi livelli di linfociti (un tipo di globuli bianchi) nel sangue, alti livelli di colesterolo nel sangue, linfonodi gonfi, emorragia cerebrale, irregolarità dell'attività elettrica del cuore, ingrossamento del cuore, infiammazione del fegato, proteine nelle urine, aumento della creatina fosfochinasi (un enzima che si trova principalmente nel cuore, nel cervello e nei muscoli scheletrici), troponina aumentata (un enzima che si trova soprattutto nel cuore e nei muscoli scheletrici), gamma-glutamilttransferasi aumentata (un enzima che si trova principalmente nel fegato), liquido lattiginoso intorno ai polmoni (chilotorace)

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- **Cuore e polmoni:** ingrossamento nel cuore del ventricolo destro, infiammazione del muscolo cardiaco, un insieme di condizioni derivanti dal blocco di afflusso di sangue al muscolo cardiaco (sindrome coronarica acuta), arresto cardiaco (interruzione del flusso sanguigno dal cuore), malattia coronarica (del cuore), infiammazione del tessuto che riveste il cuore e i polmoni, coaguli di sangue, coaguli di sangue nei polmoni

- **Problemi dell'apparato digerente:** perdita dal tratto digestivo di sostanze nutrienti vitali, come le proteine, ostruzione intestinale, fistola anale (un'anormale fessura dall'ano fino alla cute intorno all'ano), funzionalità del rene ridotta, diabete
- **Cute, capelli, occhi, generale:** convulsioni, infiammazione del nervo ottico che può causare una perdita parziale o completa della vista, chiazze blu-violacee sulla pelle, funzione della tiroide aumentata in modo anormale, infiammazione della ghiandola tiroidea, atassia (una condizione associata a mancanza di coordinazione muscolare), difficoltà nel camminare, aborto spontaneo, infiammazione dei vasi sanguigni della cute, fibrosi della cute
- **Cervello:** ictus, episodio temporaneo di disfunzione neurologica causata dalla perdita di flusso sanguigno, paralisi del nervo facciale, demenza
- **Sistema immunitario:** reazione allergica grave
- **Tessuto muscoloscheletrico e connettivo:** ritardo nella fusione delle estremità rotonde che formano le articolazioni (epifisi); crescita rallentata o ritardata

Altri effetti indesiderati riportati con frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- polmonite
- sanguinamento nello stomaco o nelle viscere che può causare morte
- la ricorrenza (riattivazione) della infezione da epatite B se si è avuta l'epatite B in passato (una infezione del fegato)
- una reazione con febbre, vesciche sulla pelle e ulcerazione delle mucose
- malattia dei reni con sintomi che includono edema e risultati anomali delle analisi di laboratorio come la presenza di proteine nelle urine e bassi livelli di proteine nel sangue
- danno ai vasi sanguigni noto come microangiopatia trombotica (TMA), inclusa diminuzione della conta dei globuli rossi, diminuzione delle piastrine e formazione di coaguli di sangue

Il medico controllerà alcuni di questi effetti durante il trattamento.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico o al farmacista**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare SPRYCEL

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone, sul blister o sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale avvertenza di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene SPRYCEL

- Il principio attivo è dasatinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg o 140 mg di dasatinib (monoidrato).
- Gli altri componenti sono:
 - *nucleo della compressa:* lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 "SPRYCEL contiene lattosio"), cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato

- *film di rivestimento*: ipromellosa, titanio biossido (E171), macrogol 400

Descrizione dell'aspetto di SPRYCEL e contenuto della confezione

SPRYCEL 20 mg: la compressa rivestita con film è di colore da bianco a quasi bianco, biconvessa, rotonda con "BMS" impresso su un lato e "527" sull'altro lato.

SPRYCEL 50 mg: la compressa rivestita con film è di colore da bianco a quasi bianco, biconvessa, ovale con "BMS" impresso su un lato e "528" sull'altro lato.

SPRYCEL 70 mg: la compressa rivestita con film è di colore da bianco a quasi bianco, biconvessa, rotonda con "BMS" impresso su un lato e "524" sull'altro lato.

SPRYCEL 80 mg: la compressa rivestita con film è di colore da bianco a quasi bianco, biconvessa, triangolare con "BMS 80" impresso su un lato e "855" sull'altro lato.

SPRYCEL 100 mg: la compressa rivestita con film è di colore da bianco a quasi bianco, biconvessa, ovale con "BMS 100" impresso su un lato e "852" sull'altro lato.

SPRYCEL 140 mg: la compressa rivestita con film è di colore da bianco a quasi bianco, biconvessa, rotonda con "BMS 140" impresso su un lato e "857" sull'altro lato.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg o 70 mg compresse rivestite con film sono disponibili in astucci contenenti 56 compresse rivestite con film in 4 blister calendarizzati da 14 compresse rivestite con film ognuno ed in astucci contenenti 60 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibili per dose unitaria. Sono inoltre disponibili in flaconi con chiusura a prova di bambino che contengono 60 compresse rivestite con film. Ogni astuccio contiene un flacone.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg o 140 mg compresse rivestite con film sono disponibili in astucci contenenti 30 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibili per dose unitaria. Sono inoltre disponibili in flaconi con chiusura a prova di bambino che contengono 30 compresse rivestite con film. Ogni astuccio contiene un flacone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.emea.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

SPRYCEL 10 mg/mL polvere per sospensione orale dasatinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è SPRYCEL e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere SPRYCEL
3. Come prendere SPRYCEL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SPRYCEL
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è SPRYCEL e a cosa serve

SPRYCEL contiene la sostanza attiva dasatinib. Questo medicinale viene utilizzato per il trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC) e della leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) negli adolescenti e nei bambini di almeno un anno di età. La leucemia è un tumore dei globuli bianchi. I globuli bianchi normalmente aiutano l'organismo a combattere le infezioni. Negli individui affetti da LMC, i globuli bianchi chiamati granulociti iniziano a crescere senza controllo. SPRYCEL inibisce la crescita di queste cellule.

Se ha delle domande riguardo a come SPRYCEL agisce o sul motivo per cui è stato prescritto a lei o a suo figlio, consulti il medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere SPRYCEL

Non prenda SPRYCEL

- se è **allergico** a dasatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)

Se pensa che lei o suo figlio potrebbe essere allergico, chieda consiglio al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere SPRYCEL

- se sta prendendo **farmaci che fluidificano il sangue** o prevengono coaguli (vedere "Altri medicinali e SPRYCEL")
- se ha disturbi al fegato o al cuore, o ne ha avuti
- se inizia **ad avere difficoltà respiratorie, dolore al torace o tosse** mentre assume SPRYCEL: questo potrebbe essere un sintomo di ritenzione di liquidi nei polmoni o nel torace (che può essere più comune in pazienti con età pari o superiore a 65 anni) o potrebbe essere dovuto a modifiche nei vasi sanguigni che irrorano i polmoni
- se lei ha mai avuto o potrebbe avere in corso un'infezione da epatite B. Questo perché SPRYCEL potrebbe causare la riattivazione dell'epatite B, che in alcuni casi può essere fatale. I

pazienti verranno esaminati attentamente dal medico per i segni di questa infezione prima di iniziare il trattamento.

- se presenta lividi, sanguinamento, febbre, stanchezza e confusione durante l'assunzione di SPRYCEL, contatti il medico. Questo può essere un segno di danno ai vasi sanguigni noto come microangiopatia trombotica (TMA).

Il medico dovrà monitorare regolarmente la sua condizione clinica per controllare se SPRYCEL sta avendo l'effetto desiderato. Inoltre, lei o suo figlio verrà sottoposto regolarmente esami del sangue mentre prende SPRYCEL.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore ad un anno.

La crescita e lo sviluppo delle ossa dei bambini che assumono SPRYCEL saranno sottoposti ad attento monitoraggio.

Altri medicinali e SPRYCEL

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

SPRYCEL è metabolizzato principalmente dal fegato. Alcuni medicinali possono interferire con l'effetto di SPRYCEL quando assunti contemporaneamente a SPRYCEL.

Questi farmaci non devono essere usati con SPRYCEL:

- ketoconazolo, itraconazolo - che sono **medicinali antifungini**
- eritromicina, claritromicina, telitromicina - che sono **antibiotici**
- ritonavir - che è un **medicinale antivirale**
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbital - che sono trattamenti per **l'epilessia**
- rifampicina - che è un trattamento per la **tubercolosi**
- famotidina, omeprazolo - che sono medicinali che **bloccano la produzione di acido nello stomaco**
- erba di San Giovanni - una preparazione a base di piante medicinali ottenuta senza prescrizione medica utilizzata per il trattamento della **depressione** e di altre condizioni cliniche (anche conosciuta come *Hypericum perforatum*)

Non assuma medicinali che neutralizzano gli acidi dello stomaco (**antiacidi** come alluminio idrossido o magnesio idrossido) nelle **2 ore precedenti o nelle 2 ore successive all'assunzione di SPRYCEL**.

Informi il medico se sta assumendo **medicinali che fluidificano il sangue** o prevengono coaguli.

SPRYCEL con cibi e bevande

Non assuma SPRYCEL con pompelmo o succo di pompelmo.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza, **informi immediatamente il medico**. **SPRYCEL non deve essere usato in gravidanza** a meno che non sia strettamente necessario. Il medico discuterà con lei i potenziali rischi dell'assunzione di SPRYCEL durante la gravidanza. Ad entrambi, sia uomini che donne che prendono SPRYCEL, verrà raccomandato un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento.

Se sta allattando al seno, informi il medico. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con SPRYCEL.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Nel caso comparissero effetti indesiderati quali capogiri e offuscamento della vista, presti particolare attenzione quando guida e usa macchinari.

SPRYCEL contiene saccarosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Contiene 0,29 g di saccarosio per mL di sospensione orale. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. Può essere dannoso per i denti.

SPRYCEL contiene sodio

Questo medicinale contiene 2,1 mg di sodio (maggior componente del sale da cucina) per mL di SPRYCEL sospensione orale. Alla dose massima giornaliera di 16 mL di sospensione orale, questo equivale all' 1,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS con la dieta che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

SPRYCEL contiene acido benzoico e sodio benzoato

SPRYCEL contiene 0,25 mg di acido benzoico per mL di sospensione orale e 0,25 mg di sodio benzoato per mL di sospensione orale.

L'acido benzoico/sodio benzoato possono aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di età).

SPRYCEL contiene alcool benzilico

SPRYCEL contiene 0,017 mg di alcool benzilico per mL di sospensione orale.

L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

L'uso di SPRYCEL non è raccomandato durante la gravidanza. Chieda consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Chieda consiglio al medico o al farmacista se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

SPRYCEL contiene anidride solforosa (E220)

Raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

3. Come prendere SPRYCEL

SPRYCEL le verrà prescritto solo da un medico esperto nel trattamento della leucemia. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

SPRYCEL sospensione orale va assunto una volta al giorno. Il medico deciderà la dose appropriata in funzione del peso. La dose iniziale di SPRYCEL è calcolata in base al peso corporeo, come indicato di seguito:

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera, mL (mg)
da 5 a <10 kg	4 mL (40 mg)
da 10 a <20 kg	6 mL (60 mg)
da 20 a < 30 kg	9 mL (90 mg)
da 30 a <45 kg	10,5 mL (105 mg)
almeno 45 kg	12 mL (120 mg)

SPRYCEL è anche disponibile in forma di compresse per adulti e bambini a partire da un anno di età e di peso superiore a 10 kg. Nei pazienti di peso inferiore a 10 kg e nei pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse deve essere utilizzata la polvere per sospensione orale. Nel passaggio tra le formulazioni (cioè tra le compresse e la polvere per sospensione orale) può esserci un cambio nella dose, pertanto non deve passare dall'una all'altra. Il medico deciderà la giusta formulazione e la dose appropriata in funzione del peso, ad eventuali effetti collaterali e alla risposta al trattamento.

Non vi è una dose raccomandata di SPRYCEL per bambini di età inferiore a 1 anno.

A seconda di come risponderà al trattamento, il medico potrà consigliare una dose maggiore o minore, o anche una breve interruzione del trattamento.

Come prendere SPRYCEL

Il suo farmacista o un operatore sanitario qualificato ricostituirà (miscela per formare un liquido) la polvere di SPRYCEL per sospensione orale per formare SPRYCEL sospensione orale prima di dispensarlo.

SPRYCEL deve essere assunto alla stessa ora ogni giorno. SPRYCEL può essere assunto vicino o lontano dai pasti. SPRYCEL sospensione orale può essere miscelata con latte, yogurt, succo o purea di mele.

Vedere le "Istruzioni per l'uso" alla fine del foglio illustrativo per gestire il dosaggio di SPRYCEL sospensione orale.

Precauzioni particolari per la manipolazione di SPRYCEL

Persone diverse dal paziente devono usare guanti quando manipolano SPRYCEL.

Le donne in gravidanza o che allattano con latte materno devono evitare l'esposizione a SPRYCEL polvere per sospensione orale.

Per quanto tempo prendere SPRYCEL

Prenda SPRYCEL giornalmente fintanto che il medico non le dica di smettere. Si assicuri di prendere SPRYCEL per tutto il tempo che le è stato prescritto.

Se prende più SPRYCEL di quanto deve

Se ha preso accidentalmente troppo SPRYCEL contatti **immediatamente** il medico. Potrebbe avere bisogno di assistenza medica.

Se dimentica di prendere SPRYCEL

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda la successiva dose programmata alla solita ora.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti possono essere tutti sintomi di gravi effetti indesiderati:

- se ha dolore al torace, respirazione difficoltosa, tosse e svenimento
- se si manifestano **sanguinamenti o lividi inattesi** in assenza di lesioni
- se trova sangue nel vomito, nelle feci o nelle urine, o le feci sono nere
- se si manifestano **segni di infezione** quali febbre, brividi intensi
- se manifesta febbre, dolore alla bocca o alla gola, vesciche o desquamazione della pelle e/o delle mucose

Contatti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei suddetti effetti.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- **Infezioni** (comprende infezioni batteriche, virali e fungine)
- **Cuore e polmoni:** respiro corto
- **Problemi dell'apparato digerente:** diarrea, sensazione o stato di malessere (nausea, vomito)

- **Cute, capelli, occhi, generale:** eruzione cutanea, febbre, gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, mal di testa, sensazione di stanchezza o debolezza, emorragia
- **Dolore:** dolore ai muscoli (durante o dopo interruzione del trattamento), dolore alla pancia (addominale)
- **Esami di laboratorio e strumentali potrebbero dimostrare:** bassa conta delle piastrine, bassa conta dei globuli bianchi (neutropenia), anemia, presenza di liquido nei polmoni (versamento)

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- **Infezioni:** polmonite, infezione da herpes virus (incluso citomegalovirus - CMV), infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni gravi del sangue e dei tessuti (inclusi casi non comuni con esiti fatali)
- **Cuore e polmoni:** palpitazioni, battito cardiaco irregolare, insufficienza cardiaca congestizia, debolezza miocardica, pressione del sangue alta, aumento della pressione nei polmoni, tosse
- **Problemi dell'apparato digerente:** disturbo dell'appetito, alterazioni del gusto, gonfiore o dilatazione della pancia (addome), infiammazione del colon, stitichezza, pirosi gastrica, ulcerazione della bocca, aumento del peso, calo del peso, gastriti
- **Cute, capelli, occhi, generale:** fornicolio della pelle, prurito, pelle secca, acne, infiammazione della pelle, rumore persistente nelle orecchie, perdita di capelli, eccessiva traspirazione, patologie dell'occhio (inclusa vista annebbiata e disturbi della vista), secchezza dell'occhio, lividi, depressione, insonnia, vampate, capogiro, contusione (livido), anoressia, sonnolenza, edema generalizzato
- **Dolore:** dolore alle articolazioni, debolezza muscolare, dolore al torace, dolore a mani e piedi, brividi, rigidità muscolare ed articolare, spasmo muscolare
- **Esami di laboratorio e strumentali potrebbero dimostrare:** liquido intorno al cuore, liquido ai polmoni, aritmia, neutropenia febbrile, sanguinamento gastrointestinale, livelli di acidi urici elevati nel sangue

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- **Cuore e polmoni:** attacco cardiaco (incluso quello con esito fatale), infiammazione del rivestimento (sacco fibroso) che circonda il cuore, battito cardiaco irregolare, dolore al torace dovuto alla mancanza di afflusso di sangue al cuore (angina), bassa pressione sanguigna, restringimento delle vie aeree che può causare difficoltà respiratorie, asma, aumento della pressione del sangue nelle arterie (vasi sanguigni) dei polmoni
- **Problemi dell'apparato digerente:** infiammazione del pancreas, ulcera peptica, infiammazione dell'esofago, pancia (addome) gonfia, lacerazione nella pelle del canale anale, difficoltà a deglutire, infiammazione della cistifellea, ostruzione dei dotti biliari, reflusso gastro-esofageo (una condizione dove gli acidi e altri contenuti dello stomaco risalgono nella gola)
- **Cute, capelli, occhi, generale:** reazioni allergiche tra cui sensibilità, noduli rossi sulla pelle (eritema nodoso), ansia, confusione, sbalzi d'umore, diminuzione del desiderio sessuale, svenimenti, tremori, infiammazione degli occhi che provoca arrossamento o dolore, una malattia della pelle caratterizzata da sensibilità, rossore, chiazze ben definite con improvvisa insorgenza di febbre ed innalzamento del numero di globuli bianchi (dermatosi neutrofila), perdita dell'udito, sensibilità alla luce, compromissione della visione, aumentata lacrimazione degli occhi, disturbi della colorazione della pelle, infiammazione del tessuto adiposo sotto la pelle, ulcere cutanee, vesciche sulla pelle, disturbi delle unghie, patologie dei peli e dei capelli, sindrome mano-piede, insufficienza renale, frequenza urinaria, ingrossamento del seno negli uomini, disturbo mestruale, debolezza generale e malessere, funzione tiroidea diminuita, perdita di equilibrio mentre si cammina, osteonecrosi (una malattia dovuta ad un ridotto afflusso di sangue alle ossa, che può causare perdita ossea e morte dell'osso), artrite, tumefazione della cute ovunque nel corpo
- **Dolore:** infiammazione delle vene che può causare arrossamento, sensibilità e gonfiore, infiammazione dei tendini
- **Cervello:** perdita di memoria
- **Esami di laboratorio e strumentali potrebbero dimostrare:** risultati anormali degli esami del sangue e possibile compromissione della funzione renale causata dai prodotti di lisi del tumore distrutto (sindrome da lisi tumorale), bassi livelli di albumina nel sangue, bassi livelli di linfociti

(un tipo di globuli bianchi) nel sangue, alti livelli di colesterolo nel sangue, linfonodi gonfi, emorragia cerebrale, irregolarità dell'attività elettrica del cuore, ingrossamento del cuore, infiammazione del fegato, proteine nelle urine, aumento della creatina fosfochinasi (un enzima che si trova principalmente nel cuore, nel cervello e nei muscoli scheletrici), troponina aumentata (un enzima che si trova soprattutto nel cuore e nei muscoli scheletrici), gamma-glutamilttransferasi aumentata (un enzima che si trova principalmente nel fegato), liquido lattiginoso intorno ai polmoni (chilotorace)

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- **Cuore e polmoni:** ingrossamento nel cuore del ventricolo destro, infiammazione del muscolo cardiaco, un insieme di condizioni derivanti dal blocco di afflusso di sangue al muscolo cardiaco (sindrome coronarica acuta), arresto cardiaco (interruzione del flusso sanguigno dal cuore), malattia coronarica (del cuore), infiammazione del tessuto che riveste il cuore e i polmoni, coaguli di sangue, coaguli di sangue nei polmoni
- **Problemi dell'apparato digerente:** perdita dal tratto digestivo di sostanze nutrienti vitali, come le proteine, ostruzione intestinale, fistola anale (un'anormale fessura dall'ano fino alla cute intorno all'ano), funzionalità del rene ridotta, diabete
- **Cute, capelli, occhi, generale:** convulsioni, infiammazione del nervo ottico che può causare una perdita parziale o completa della vista, chiazze blu-violacee sulla pelle, funzione della tiroide aumentata in modo anormale, infiammazione della ghiandola tiroidea, atassia (una condizione associata a mancanza di coordinazione muscolare), difficoltà nel camminare, aborto spontaneo, infiammazione dei vasi sanguigni della cute, fibrosi della cute
- **Cervello:** ictus, episodio temporaneo di disfunzione neurologica causata dalla perdita di flusso sanguigno, paralisi del nervo facciale, demenza
- **Sistema immunitario:** reazione allergica grave
- **Tessuto muscoloscheletrico e connettivo:** ritardo nella fusione delle estremità rotonde che formano le articolazioni (epifisi); crescita rallentata o ritardata

Altri effetti indesiderati riportati con frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- polmonite
- sanguinamento nello stomaco o nelle viscere che può causare morte
- la ricorrenza (riattivazione) della infezione da epatite B se si è avuta l'epatite B in passato (una infezione del fegato)
- una reazione con febbre, vesciche sulla pelle e ulcerazione delle mucose
- malattia dei reni con sintomi che includono edema e risultati anomali delle analisi di laboratorio come la presenza di proteine nelle urine e bassi livelli di proteine nel sangue
- Danno ai vasi sanguigni noto come microangiopatia trombotica (TMA), inclusa diminuzione della conta dei globuli rossi, diminuzione delle piastrine e formazione di coaguli di sangue

Il medico controllerà alcuni di questi effetti durante il trattamento.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico o al farmacista**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare SPRYCEL

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Polvere

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Dopo la ricostituzione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Eliminare la sospensione non utilizzata 60 giorni dopo la ricostituzione.

La sospensione orale ricostituita miscelata con latte, yogurt, succo o purea di mele può essere conservata a temperatura uguale o inferiore a 25°C fino a 1 ora.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene SPRYCEL

- Il principio attivo è dasatinib. Un flacone di polvere per sospensione orale contiene 990 mg di dasatinib (come monoidrato). Dopo la ricostituzione, un flacone contiene 99 mL di sospensione orale. Ogni mL di sospensione orale contiene 10 mg di dasatinib (come monoidrato).
- Gli altri componenti sono: saccarosio, carmellosa sodica, emulsione di simeticone (contenente simeticone, tristearato di polietilenglicole sorbitano, stearato polietossilato, gliceridi, metilcellulosa, gomma xantana, acido benzoico, acido sorbico, acido solforico), acido tartarico, trisodio citrato anidro, sodio benzoato (E211), silice colloidale idrofobica, aroma di frutti di bosco misti (contenente: alcool benzilico, anidride solforosa) (vedere sezione 2 "Cosa deve sapere prima di prendere SPRYCEL").

Descrizione dell'aspetto di SPRYCEL e contenuto della confezione

SPRYCEL si presenta come polvere per sospensione orale di colore da bianco a biancastro che forma una sospensione opaca di colore da bianco a giallo dopo la ricostituzione con acqua.

Un flacone in plastica da 120 mL (con chiusura a prova di bambino) contiene 33 g di polvere per sospensione orale.

Dopo la ricostituzione, il flacone contiene 99 mL di sospensione orale, di cui 90 mL da utilizzare per il dosaggio e la somministrazione.

Ogni confezione contiene anche un adattatore a pressione (PIBA) ed una siringa dosatrice per uso orale da 12 mL in una busta di plastica sigillata.

Ogni scatola contiene un flacone.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.emea.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Istruzioni per la somministrazione al paziente

Queste istruzioni mostrano come somministrare una dose di SPRYCEL sospensione orale al paziente. Dopo la ricostituzione effettuata dal suo farmacista o da un operatore sanitario, la sospensione orale deve essere somministrata utilizzando esclusivamente la siringa dosatrice per uso orale fornita nella confezione. Il medico deciderà la dose appropriata in funzione dell'età e del peso. Sia sicuro di leggere e capire queste istruzioni prima di utilizzare la sospensione orale.

Cosa deve sapere prima di utilizzare questo medicinale

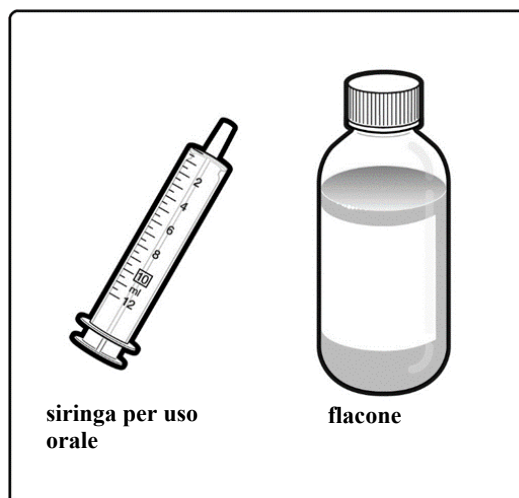
- Prenda SPRYCEL sospensione orale a stomaco vuoto o pieno.
- Si lavi le mani prima e dopo ogni utilizzo.
- Conservi la sospensione orale ricostituita in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.
- Riveda la dose totale prescritta e stabilisca i millilitri (mL) necessari.
- Se la quantità necessaria supera gli 11 mL, è necessario dividerla in 2 dosi, come indicato di seguito:

Come dividere una dose superiore a 11 mL

Dose totale prescritta (mL)	Prima dose (mL)	Seconda dose (mL)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Prima di preparare una dose di SPRYCEL sospensione orale per la somministrazione al paziente, predisporre quanto segue:

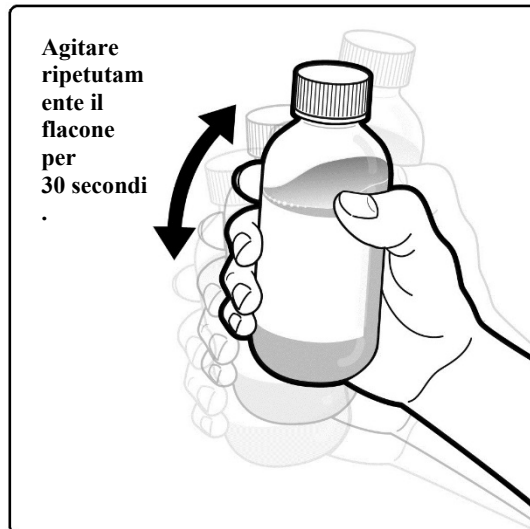
- Asciugamano di carta
- 1 flacone di SPRYCEL sospensione orale contenente una sospensione opaca di colore da bianco a giallo.
- La siringa da 12 mL per uso orale fornita con il flacone.
- Un piccolo contenitore pieno d'acqua da utilizzare per sciacquare la siringa.



Preparare attentamente SPRYCEL sospensione orale da somministrare, misurare la dose e riempire la siringa nel modo seguente:

1. Mescolare SPRYCEL sospensione orale nel flacone chiuso, agitando per 30 secondi.

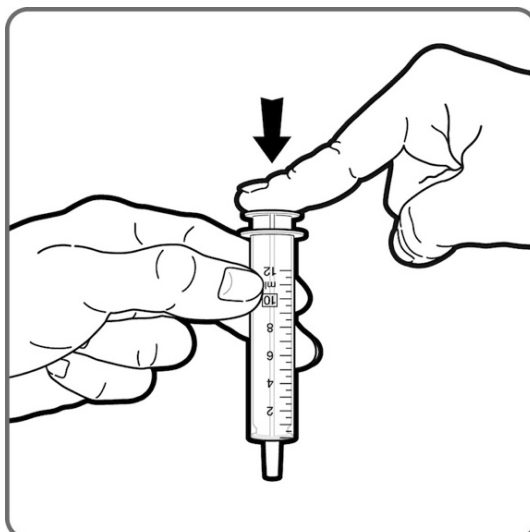
- Agitare bene prima di ogni utilizzo.



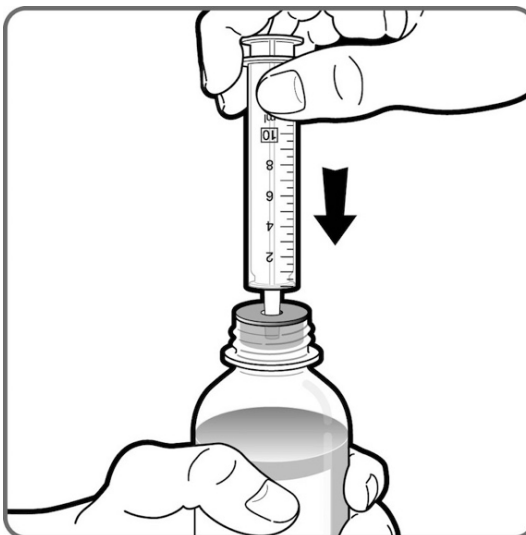
2. Rimuovere la chiusura dal flacone. Assicurarsi che l'adattatore posto sul flacone per il posizionamento della siringa sia saldamente premuto nel flacone.



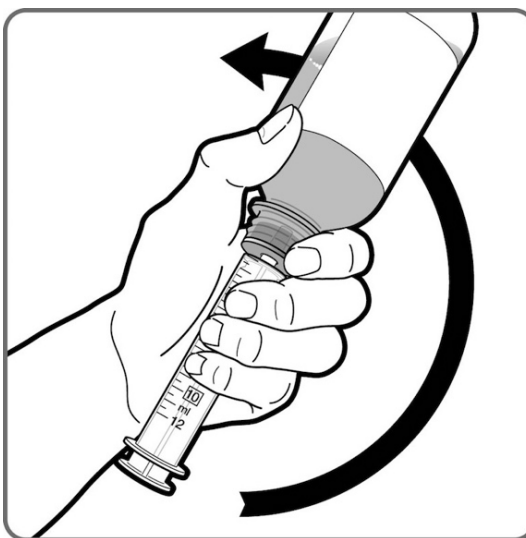
3. Prima di iniziare, guardare le linee di misurazione sul lato della siringa per controllare la quantità da riempire. Le tacche graduate sulla siringa indicano i mL. Individuare la tacca corrispondente alla dose prescritta dal medico. Prima di ogni utilizzo, assicurarsi che lo stantuffo della siringa sia premuto nella parte inferiore del corpo della siringa.



4. Tenendo dritto il flacone, inserire fermamente la punta della siringa nell'adattatore del flacone.

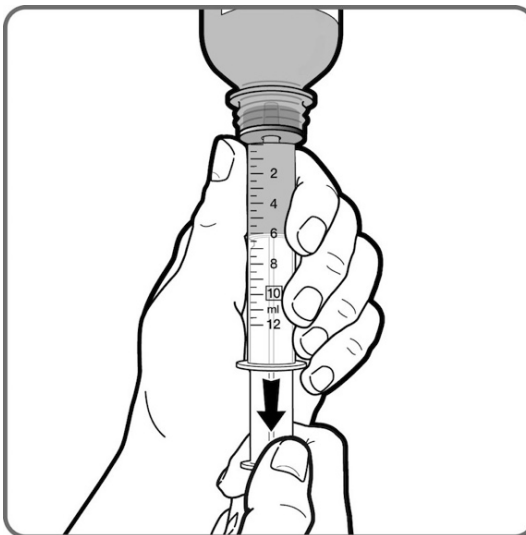


5. Tenendo la punta della siringa saldamente nel flacone, capovolgere il flacone con la siringa a testa in giù.

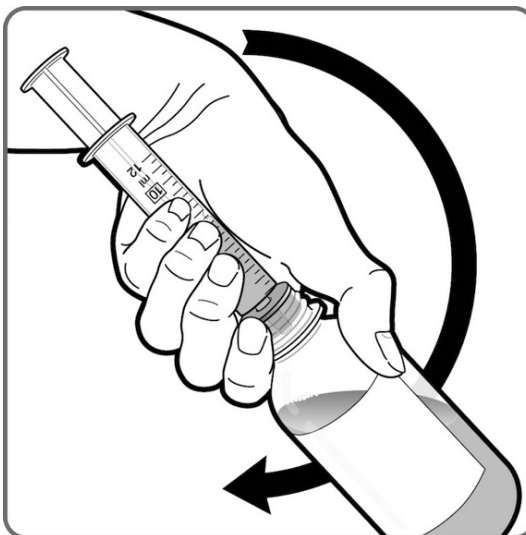


6. Prelevare lentamente la quantità di SPRYCEL sospensione orale prescritta tirando lo stantuffo della siringa fino a quando si raggiunge la tacca graduata corrispondente alla dose prescritta.

- Tenere fermo lo stantuffo per evitare che si muova. Si potrebbe creare un vuoto tirando lo stantuffo indietro nel corpo della siringa.
- Se non è possibile ottenere la dose con un flacone, utilizzare il secondo flacone per completare la dose prescritta. Assicurarsi di agitare il secondo flacone prima dell'uso.



7. Tenendo la punta della siringa inserita saldamente nel flacone, riportare nuovamente a testa in su il flacone con la siringa.



8. Rimuovere la siringa dal flacone, facendo attenzione a non premere lo stantuffo.



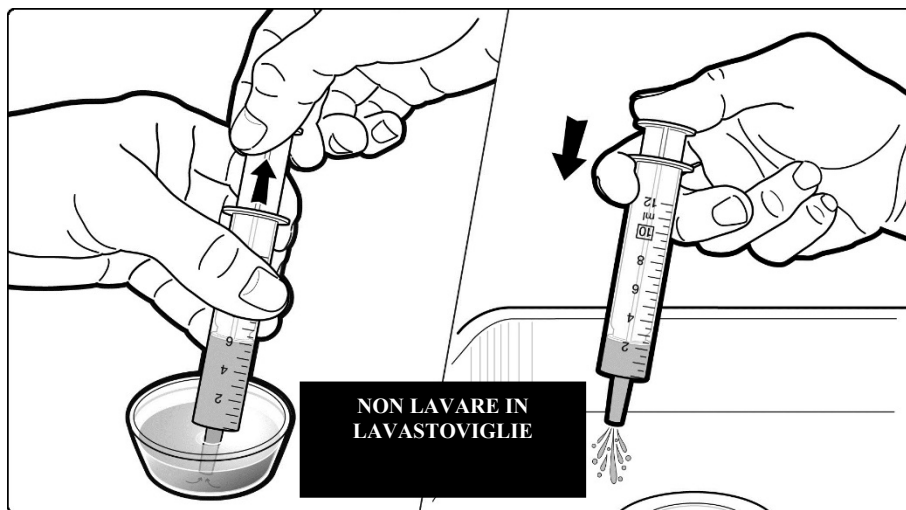
9. Con il paziente in posizione eretta, inserire la punta della siringa in bocca, tra la guancia e la lingua. Premere lentamente lo stantuffo verso il basso fino a quando è stata somministrata l'intera dose.

- Controllare che il paziente abbia deglutito l'intera dose.
- Se è necessaria una seconda dose per arrivare alla dose totale prescritta, ripetere le fasi da 3 a 10.
- Reinserire la chiusura sul flacone e chiudere ermeticamente. Conservare in posizione verticale.

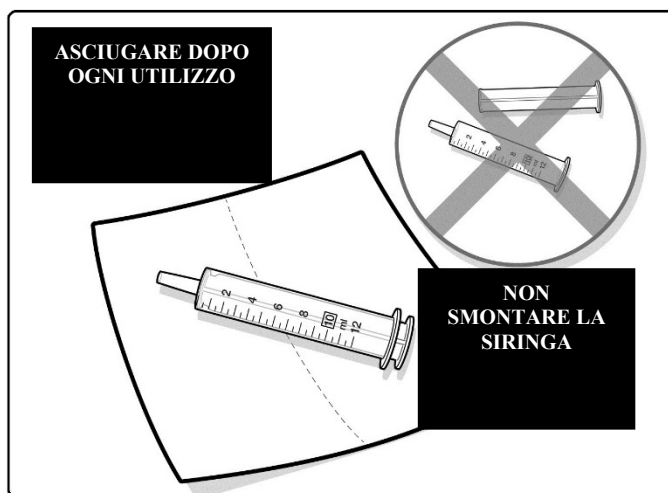


10. Dopo ogni utilizzo, lavare la parte esterna ed interna della siringa e lasciare asciugare all'aria per riutilizzarla il giorno successivo.

- **Non lavare in lavastoviglie.**
- **Non smontare la siringa per evitare di danneggiarla.**



11. Per le istruzioni relative all'eliminazione di farmaci, siringhe e flaconi inutilizzati, leggere il foglio illustrativo (vedere paragrafo 5 'Come conservare SPRYCEL').



Per qualsiasi domanda sulle modalità di preparazione o somministrazione di una dose di SPRYCEL sospensione orale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Istruzioni per la ricostituzione della polvere per sospensione orale

SPRYCEL polvere per sospensione orale deve essere ricostituita come segue:

Nota: se è necessario ricostituire il contenuto di più di un flacone, completare un flacone alla volta. Lavarsi le mani prima di iniziare la ricostituzione. Questa procedura deve essere eseguita su una superficie pulita.

Fase 1: Battere leggermente il fondo di ciascun flacone (contenente 33 g di SPRYCEL polvere per sospensione orale) per disperdere la polvere. Rimuovere la chiusura a prova di bambino e la membrana sigillata. Aggiungere al flacone 77,0 mL di acqua depurata tutta insieme e chiudere ermeticamente con la chiusura.

Fase 2: Capovolgere immediatamente la bottiglia e agitare vigorosamente, per almeno 60 secondi, al fine di ottenere una sospensione uniforme. Se sono ancora visibili grumi, continuare ad agitare fino alla loro scomparsa. In questo modo, la ricostituzione produce 90 mL (volume estraibile) di 10 mg/mL di SPRYCEL sospensione orale.

Fase 3: Rimuovere la chiusura, inserire l'adattatore a pressione (PIBA) nel collo del flacone e chiudere ermeticamente il flacone con la chiusura a prova di bambino.

Fase 4: Scrivere la data di scadenza della sospensione orale ricostituita sull'etichetta del flacone (la data di scadenza della sospensione orale ricostituita è 60 giorni dalla data di ricostituzione).

Fase 5: Consegnare al paziente o a chi se ne prende cura il flacone con l'adattatore a pressione (PIBA) inserito, il foglio illustrativo e la siringa dosatrice per uso orale nell'astuccio originale. Ricordare al paziente o a chi se ne prende cura di agitare energicamente il flacone prima di ogni utilizzo.