

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 20 mg filmsko obložene tablete
SPRYCEL 50 mg filmsko obložene tablete
SPRYCEL 70 mg filmsko obložene tablete
SPRYCEL 80 mg filmsko obložene tablete
SPRYCEL 100 mg filmsko obložene tablete
SPRYCEL 140 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

SPRYCEL 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 27 mg laktoze monohidrata.

SPRYCEL 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 67,5 mg laktoze monohidrata.

SPRYCEL 70 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 70 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 94,5 mg laktoze monohidrata.

SPRYCEL 80 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 108 mg laktoze monohidrata.

SPRYCEL 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 135,0 mg laktoze monohidrata.

SPRYCEL 140 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 140 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 189 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

SPRYCEL 20 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, bikonveksne in okrogle filmsko obložene tablete z oznako "BMS" na eni in "527" na drugi strani.

SPRYCEL 50 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, bikonveksne in ovalne filmsko obložene tablete z oznako "BMS" na eni in "528" na drugi strani.

SPRYCEL 70 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, bikonveksne in okrogle filmsko obložene tablete z oznako "BMS" na eni in "524" na drugi strani.

SPRYCEL 80 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, bikonveksne in trikotne filmsko obložene tablete z oznako "BMS 80" na eni in "855" na drugi strani.

SPRYCEL 100 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, bikonveksne in ovalne filmsko obložene tablete z oznako "BMS 100" na eni in "852" na drugi strani.

SPRYCEL 140 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobebe, bikonveksne in okrogle filmsko obložene tablete z oznako "BMS 140" na eni in "857" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SPRYCEL je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov:

- z na novo diagnosticirano kronično mieloično levkemijo (KML) s prisotnostjo kromosoma Philadelphia (Ph+) v kroničnem obdobju.
- s KML v kroničnem obdobju, obdobju pospešenega poteka ali obdobju blastne preobrazbe, ki se na predhodna zdravljenja, vključno z imatinibom, niso odzvali ali jih niso prenašali.
- s Ph+ akutno limfoblastno levkemijo (ALL) in KML v obdobju limfoblastne preobrazbe, ki se na predhodna zdravljenja niso odzvali ali jih niso prenašali.

Zdravilo SPRYCEL je indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov:

- z na novo diagnosticirano Ph+ KML v kroničnem obdobju (Ph+ KML-KO) ali s Ph+ KML-KO, ki se na predhodno zdravljenje, vključno z imatinibom, ni odzvala ali pa bolniki zdravljenja niso prenašali.
- z na novo diagnosticirano Ph+ ALL v kombinaciji s kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolnikov z levkemijo.

Odmerjanje

Odrasli bolniki

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje KML v kroničnem obdobju je 100 mg dasatiniba enkrat na dan.

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje KML v obdobju pospešenega poteka in obdobju mieloblastne ali limfoblastne preobrazbe (napredovalo obdobje) ali zdravljenje Ph+ ALL je 140 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija (Ph+ KML-KO in Ph+ ALL)

Pri otrocih in mladostnikih odmerjanje temelji na telesni masi (glejte preglednico 1). Dasatinib se uporablja peroralno enkrat na dan v obliki SPRYCEL filmsko obloženih tablet ali SPRYCEL praška za peroralno suspenzijo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo). Odmerek je treba preračunati vsake 3 mesece na osnovi spremembe telesne mase, po potrebi pa tudi pogosteje. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, uporaba tablet ni priporočljiva; pri teh bolnikih je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo. Priporočila se povečanje ali zmanjšanje odmerka na osnovi odziva in prenašanja zdravila pri vsakem posameznem bolniku. Pri otrocih, mlajših od 1 leta, ni izkušenj z zdravljenjem z zdravilom SPRYCEL.

Zdravili SPRYCEL filmsko obložene tablete in SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo nista bioekvivalentni. Pri bolnikih, ki lahko pogoltnejo tablete, in želijo preiti z zdravljenja z zdravilom SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo na zdravljenje z zdravilom SPRYCEL v obliki tablet ali pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, in želijo preiti z zdravljenja s tabletami na zdravljenje s peroralno suspenzijo se zdravljenje lahko zamenja, vendar pa je pri tem treba upoštevati ustrezna priporočila za odmerjanje posamezne farmacevtske oblike.

Priporočeni začetni dnevni odmerek zdravila SPRYCEL v obliki tablet pri pediatričnih bolnikih je prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1: Odmerjanje zdravila SPRYCEL v obliki tablet pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO ali Ph+ ALL

Telesna masa (kg) ^a	Dnevni odmerek (mg)
10 do manj kot 20 kg	40 mg
20 do manj kot 30 kg	60 mg
30 do manj kot 45 kg	70 mg
najmanj 45 kg	100 mg

^a Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, uporaba tablet ni priporočljiva; pri teh bolnikih je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo.

Trajanje zdravljenja

V kliničnih študijah je zdravljenje z zdravilom SPRYCEL pri odraslih bolnikih s Ph+ KML-KO, s KML v obdobju pospešenega poteka, obdobju mieloblastne ali limfoblastne preobrazbe (napredovalo obdobje), ali s Ph+ ALL in pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO trajalo, dokler bolezen ni napredovala oziroma dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Učinek prekinitve zdravljenja po dosegu citogenetskega ali molekularnega odziva [vključno s popolnim citogenetskim odzivom (CCyR), dobrim molekularnim odzivom (MMR) in MR4.5] na dolgoročni izid bolezni ni bil raziskan.

V kliničnih študijah je zdravljenje z zdravilom SPRYCEL pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL trajalo neprekinjeno, dodano je bilo k zaporednim blokom osnovne kemoterapije, zdravljenje pa je trajalo največ dve leti. Pri bolnikih z naknadno presaditvijo krvotvornih matičnih celic se zdravilo SPRYCEL lahko uporablja še dodatno leto po presaditvi.

Za doseg priporočenega odmerka je zdravilo SPRYCEL na voljo v obliki 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg in 140 mg filmsko obloženih tablet in v obliki praška za peroralno suspenzijo (10 mg/ml suspenzije po rekonstituciji). Odmerek je treba povečati ali zmanjšati v skladu z bolnikovim odzivom na zdravljenje in prenašanjem zdravila.

Povečevanje odmerka

V kliničnih študijah so pri odraslih bolnikih s KML in Ph+ ALL, pri katerih hematološki ali citogenetski odziv z uporabo priporočenega začetnega odmerka ni bil dosežen, odmerek povečali na 140 mg enkrat na dan (KML v kroničnem obdobju) ali 180 mg enkrat na dan (KML v napredovalem obdobju ali Ph+ ALL).

Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO, ki zdravljenje prenašajo, vendar pa v priporočenih časovnih točkah glede na trenutne smernice zdravljenja ne dosežejo hematološkega, citogenetskega in molekularnega odziva, priporočamo naslednja povečanja odmerka, ki so prikazana v preglednici 2.

Preglednica 2: Povečevanje odmerka pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO

	Odmerek (največji odmerek na dan)	
	Začetni odmerek	Povečanje
Tablete	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL povečevanje odmerka ni priporočljivo, saj se pri teh bolnikih zdravilo SPRYCEL uporablja v kombinaciji s kemoterapijo.

Prilagoditev odmerka glede na neželene učinke

Mielosupresija

V kliničnih študijah so mielosupresijo nadzirali s prekinitvijo zdravljenja, z zmanjšanjem odmerka ali izključitvijo iz študijskega zdravljenja. Bolniki so po potrebi prejeli transfuzijo trombocitov ali eritrocitov. Bolniki z rezistentno mielosupresijo so prejeli hematopoetski rastni faktor.

Smernice za prilagoditev odmerka pri odraslih so povzete v preglednici 3, pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO pa v preglednici 4. Smernice za pediatrične bolnike s Ph+ ALL, ki se zdravijo v kombinaciji s kemoterapijo, so navedene v ločenem odstavku, ki sledi preglednicam.

Preglednica 3: Prilagoditve odmerka v primeru pojava nevtropenije ali trombocitopenije pri odraslih

<p>Odrasli s KML v kroničnem obdobju (začetni odmerek 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>Absolutno število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 50 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Prekinite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Ponovno uvedite zdravljenje, in sicer s prvotnim začetnim odmerkom. 3 Če se število trombocitov zmanjša pod $25 \times 10^9/l$ in/ali absolutno število nevtrofilcev ponovno zmanjša pod $0,5 \times 10^9/l$ za > 7 dni, ponovite postopek, opisan pod zaporedno številko 1, in nato ponovno uvedite zdravljenje, in sicer z zmanjšanim odmerkom 80 mg enkrat na dan (druga ponovitev). Pri tretji ponovitvi nadalje zmanjšajte odmerek do 50 mg enkrat na dan (pri bolnikih z na novo diagnosticirano boleznijo) ali zdravljenje prekinite (pri bolnikih, ki se na predhodna zdravljenja, vključno z imatinibom, niso odzvali ali jih niso prenašali).
<p>Odrasli s KML v obdobju pospešenega poteka in obdobju blastne preobrazbe ter Ph+ ALL (začetni odmerek 140 mg enkrat na dan)</p>	<p>Absolutno število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ in/ali trombocitov $< 10 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Preverite, če je citopenija povezana z levkemijo (aspiracija ali biopsija kostnega mozga). 2 Če citopenija ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in trombocitov $\geq 20 \times 10^9/l$ in nato ponovno uvedite običajni začetni odmerek. 3 Če se citopenija ponovi, ponovite postopek, opisan pod zaporedno številko 1, in nato ponovno uvedite zdravljenje, in sicer z zmanjšanim odmerkom 100 mg enkrat na dan (druga ponovitev) ali 80 mg enkrat na dan (tretja ponovitev). 4 Če je citopenija povezana z levkemijo, presodite o povečanju odmerka na 180 mg enkrat na dan.

Preglednica 4: Prilagoditve odmerka v primeru pojava nevtropenije ali trombocitopenije pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO

	Odmerek (največji odmerek na dan)		
	Običajni začetni odmerek	Odmerek, zmanjšan za eno stopnjo	Odmerek, zmanjšan za dve stopnji
1. Če citopenija traja več kot 3 tedne, preverite, če je citopenija povezana z levkemijo (aspiracija ali biopsija kostnega mozga).	Tablete	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in trombocitov $\geq 75 \times 10^9/l$, in nato ponovno uvedite zdravljenje z običajnim začetnim odmerkom ali zmanjšanim odmerkom.			*
			20 mg
			50 mg
			70 mg
3. Če se citopenija ponovi, ponovite aspiracijo/biopsijo kostnega mozga in nato ponovno uvedite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom.			

*manjši odmerek v obliki tablet ni na voljo

Če se pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO med popolnim hematološkim odzivom (CHR) nevtropenija ali trombocitopenija stopnje ≥ 3 ponovi, je treba zdravljenje z zdravilom SPRYCEL prekiniti, nato pa se ga lahko uvede v zmanjšanem odmerku. Pri zmernih stopnjah citopenije in odzivnosti boleznici je treba odmerke po potrebi začasno zmanjšati.

Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL v primeru pojava hematoloških toksičnosti stopnje 1 do 4 odmerka ni priporočljivo prilagajati. Če zaradi nevtropenije in/ali trombocitopenije pride do odložitve naslednjega bloka zdravljenja za več kot 14 dni, je treba zdravljenje z zdravilom SPRYCEL prekiniti in ga nato znova uvesti v enakem odmerku, ko se začne naslednji blok zdravljenja. Če nevtropenija in/ali trombocitopenija vztrajata in se naslednji blok zdravljenja odloži še za dodatnih 7 dni, je treba ovrednotiti kostni mozeg in določiti celularnost in odstotek blastov. Če je celularnost kostnega mozga $<10\%$, je treba zdravljenje z zdravilom SPRYCEL prekiniti, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $>500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), v tem trenutku pa se zdravljenje lahko nadaljuje v celotnem odmerku. Če je celularnost kostnega mozga $>10\%$, se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom SPRYCEL.

Nehematološki neželeni učinki

Če se med zdravljenjem z dasatinibom pojavi zmerni nehematološki neželeni učinek (stopnje 2), je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinek ne mine oziroma se vrednosti ne vrnejo na izhodiščne vrednosti. Če se je neželeni učinek pojavil prvič, se lahko zdravljenje nadaljuje z istim odmerkom, če pa se je neželeni učinek pred tem že pojavil, je treba zdravljenje nadaljevati z zmanjšanim odmerkom. Če se med zdravljenjem z dasatinibom pojavi resen nehematološki neželeni učinek (stopnje 3 ali 4), je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinek ne mine. Nato se lahko z zdravljenjem nadaljuje, in sicer s primerno zmanjšanim odmerkom, odvisno od resnosti prvega pojava neželenega učinka. Pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, ki so prejeli odmerek 100 mg enkrat na dan, se priporoča zmanjšanje odmerka na 80 mg enkrat na dan in nato po potrebi nadaljnje zmanjšanje z odmerka 80 mg enkrat na dan na odmerek 50 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju in bolnikih s Ph+ ALL, ki so prejeli odmerek 140 mg enkrat na dan, se priporoča zmanjšanje odmerka na 100 mg enkrat na dan in nato po potrebi nadaljnje zmanjšanje z odmerka 100 mg enkrat na dan na odmerek 50 mg enkrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih s KML-KO

z nehematološkimi neželenimi učinki je treba upoštevati priporočila za zmanjšanje odmerka v primeru pojava hematoloških neželenih učinkov, opisanih zgoraj. Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL z nehematološkimi neželenimi učinki se po potrebi odmerki lahko zmanjša za eno stopnjo v skladu s priporočili za zmanjšanje odmerka pri hematoloških neželenih učinkih, ki so opisani zgoraj.

Plevralni izliv

Če pri bolniku ugotovite plevralni izliv, je treba zdravljenje z dasatinibom prekiniti dokler se simptomi ne raziščejo, minejo ali se vrnejo na izhodiščno stanje. Če se stanje v približno enem tednu ne izboljša, je treba razmisliti o zdravljenju z diuretiki ali s kortikosteroidi ali s kombinacijo obeh sočasno (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ko bolnik okreva po prvi epizodi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja z dasatinibom v istem odmerku. Ko bolnik okreva po nadaljnji epizodi, je treba ponovno uvesti zdravljenje z dasatinibom v zmanjšanem odmerku za eno stopnjo. Ko bolnik okreva po hudi epizodi (stopnja 3 ali 4), se zdravljenje lahko nadaljuje z ustrežno zmanjšanim odmerkom, odvisno od začetne jakosti neželenega učinka.

Zmanjšanje odmerka pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 in soka grenivke skupaj z zdravilom SPRYCEL se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Če je mogoče, je treba izbrati drugo sočasno zdravilo, ki nima ali ima minimalen potencial za zaviranje encima. Če je treba zdravilo SPRYCEL uporabljati skupaj z močnim zaviralcem CYP3A4, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka na:

- 40 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo SPRYCEL 140 mg tableto na dan.
- 20 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo SPRYCEL 100 mg tableto na dan.
- 20 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo SPRYCEL 70 mg tableto na dan.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo SPRYCEL v odmerku 60 mg ali 40 mg na dan, presodite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom SPRYCEL dokler se zdravljenje z zaviralcem CYP3A4 ne ukine ali preidite na zdravljenje z manjšim odmerkom zdravila v obliki praška za peroralno suspenzijo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo). Pred ponovno uvedbo zdravljenja z zdravilom SPRYCEL naj obdobje izpiranja po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem traja približno 1 teden.

Predvidevamo, da se bo s temi zmanjšanimi odmerki zdravila SPRYCEL območje pod krivuljo (AUC) prilagodilo na obseg, opažen v odsotnosti zaviralcev CYP3A4, vendar pa pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4, klinični podatki s temi prilagoditvami odmerka niso na voljo. Če bolnik zdravila SPRYCEL po zmanjšanju odmerka ne prenaša, ukinite močan zaviralec CYP3A4 ali pa prekinite zdravljenje z zdravilom SPRYCEL, dokler se zaviralec ne ukine. Pred povečanjem odmerka zdravila SPRYCEL naj obdobje izpiranja po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem traja približno 1 teden.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri teh bolnikih niso zasledili klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih, povezanih s starostjo. Posebna priporočila za odmerjanje pri starostnikih niso potrebna.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali s hudo okvaro jeter se zdravljenje lahko uvede s priporočenim začetnim odmerkom, vendar pa je pri bolnikih z okvaro jeter kljub temu potrebna previdnost pri uporabi zdravila SPRYCEL (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic klinične študije z zdravilom SPRYCEL niso bile izvedene (študija, izvedena pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, ni vključevala bolnikov, ki so imeli koncentracijo kreatinina v serumu > 3-krat večjo od zgornje meje referenčne vrednosti, študije, izvedene pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, pa niso vključevale bolnikov, ki so imeli koncentracijo kreatinina v serumu > 1,5-krat večjo od zgornje meje referenčne vrednosti). Ker je

ledvični očistek dasatiniba in njegovih presnovkov manjši od 4%, pri bolnikih z insuficienco ledvic zmanjšanja skupnega telesnega očistka ne pričakujemo.

Način uporabe

Zdravilo SPRYCEL je namenjeno za peroralno uporabo.

Za ohranitev doslednosti odmerjanja in da bi se tveganje za izpostavljenost kože učinkovini kar se da zmanjšalo, se filmsko obloženih tablet ne sme drobiti, razpolavljati ali žvečiti. Bolnik mora tablete pogoltniti cele. Filmsko obloženih tablet se ne sme razdrobiti, saj je izpostavljenost pri bolnikih, ki prejmejo razdrobljeno tableto, manjša kot pri tistih, ki pogoltnejo celo tableto. Zdravilo SPRYCEL je na voljo tudi v obliki praška za peroralno suspenzijo za uporabo pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO in Ph+ ALL ter odraslih bolnikih s KML-KO, ki ne morejo pogoltniti tablet. Zdravilo SPRYCEL se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Bolnik mora zdravilo dosledno jemati zjutraj ali zvečer (glejte poglavje 5.2). Zdravila SPRYCEL se ne sme jemati skupaj z grenivko ali s sokom grenivke (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Klinično pomembne interakcije

Dasatinib je substrat in zaviralec citokroma P450 (CYP) 3A4. Pri sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A4 ali spreminjajo njegovo aktivnost, torej obstaja možnost medsebojnega delovanja (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasnem zdravljenju z dasatinibom in zdravili ali snovmi, ki močno zavirajo CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok grenivke), se lahko poveča izpostavljenost dasatinibu. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, sočasnega zdravljenja z močnimi zaviralci CYP3A4 ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ali zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)), se lahko izpostavljenost dasatinibu bistveno zmanjša, kar lahko poveča tveganje za neuspešnost zdravljenja. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, je torej v primeru sočasnega zdravljenja treba izbrati alternativna zdravila, pri katerih je tveganje za indukcijo CYP3A4 manjše (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in substratov za CYP3A4 se lahko poveča izpostavljenost substratu za CYP3A4. Pri sočasnem zdravljenju z dasatinibom in substrati za CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom, kot so astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil ali alkaloidi ergot (ergotamin, dihidroergotamin) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in antagonistov histaminskih receptorjev H₂ (npr. famotidin), zaviralcev protonske črpalke (npr. omeprazol) ali aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida se lahko izpostavljenost dasatinibu zmanjša. Uporabe antagonistov histaminskih receptorjev H₂ in zaviralcev protonske črpalke ne priporočamo. Zdravila z aluminijevim hidroksidom/magnezijevim hidroksidom mora bolnik vzeti najmanj 2 uri pred ali 2 uri po jemanju dasatiniba (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Glede na ugotovitve farmakokinetične študije z enkratnim odmerkom se pri bolnikih z blago, zmerno ali s hudo okvaro jeter zdravljenje lahko uvede s priporočenim začetnim odmerkom (glejte poglavje 5.2). Zaradi omejenosti te klinične študije pa se pri predpisovanju dasatiniba bolnikom z okvaro jeter svetuje previdnost.

Pomembni neželeni učinki

Mielosupresija

Zdravljenje z dasatinibom je povezano z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo. Njihova pojavnost je zgodnja in večja pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL kot pa pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju. Pri odraslih bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL, ki se z dasatinibom zdravijo v monoterapiji, je preiskavo celotne krvne slike prva 2 meseca zdravljenja treba izvajati enkrat na teden, nato pa enkrat na mesec, oziroma kot je to klinično indicirano. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih s KML v kroničnem obdobju je treba preiskavo celotne krvne slike prvih 12 tednov zdravljenja izvajati na vsaka 2 tedna, nato pa na vsake 3 mesece, oziroma kot je to klinično indicirano. Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL, ki se zdravijo z dasatinibom v kombinaciji s kemoterapijo, je treba preiskavo celotne krvne slike izvesti pred začetkom vsakega bloka kemoterapije in kot je to klinično indicirano. Med bloki konsolidacijske kemoterapije je treba preiskavo celotne krvne slike izvajati vsaka 2 dni do izboljšanja (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Mielosupresija je v splošnem reverzibilna in običajno nadzirana z začasno prekinitvijo zdravljenja z dasatinibom ali z zmanjšanjem odmerka.

Krvavitve

Pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju (n=548) so se krvavitve stopnje 3 ali 4 pojavile pri 5 bolnikih (1%), ki so prejeli dasatinib. V kliničnih študijah pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju, ki so prejeli priporočni odmerek zdravila SPRYCEL (n=304), so se hujše krvavitve v osrednjem živčevju pojavile pri 1% bolnikov. En primer se je končal smrtno in je bil povezan s trombocitopenijo stopnje 4 po lestvici toksičnosti CTC ("Common Toxicity Criteria"). Krvavitve v prebavilih stopnje 3 ali 4 so se pojavile pri 6% bolnikov s KML v napredovalem obdobju in so običajno terjale prekinitve zdravljenja in dajanje transfuzij. Druge krvavitve stopnje 3 ali 4 so se pojavile pri 2% bolnikov s KML v napredovalem obdobju. Pri teh bolnikih je bila večina neželenih učinkov, povezanih s krvavitvami, značilno povezanih s trombocitopenijo stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.8). Razen tega pa *in vitro* ter *in vivo* testi funkcije trombocitov kažejo, da ima zdravljenje z zdravilom SPRYCEL tudi reverzibilen vpliv na aktivacijo trombocitov.

Pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje z zdravili, ki zavirajo funkcijo trombocitov ali z antikoagulantmi, je potrebna previdnost.

Zastajanje tekočin

Dasatinib je bil povezan z zastajanjem tekočin. V klinični študiji III. faze pri bolnikih z novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja o zastajanju tekočin stopnje 3 ali 4 poročali pri 13 bolnikih (5%) iz skupine, ki se je zdravila z dasatinibom, in 2 bolnikih (1%) iz skupine, ki se je zdravila z imatinibom (glejte poglavje 4.8). Od vseh bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, se je hudo zastajanje tekočin pojavilo pri 32 bolnikih (6%), ki so zdravilo SPRYCEL prejeli v priporočenem odmerku (n=548). V kliničnih študijah pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali Ph+ ALL, ki so zdravilo SPRYCEL prejeli v priporočenem odmerku (n=304), so o zastajanju tekočin stopnje 3 ali 4 poročali pri 8% bolnikov, vključno s plevralnim izlivom stopnje 3 ali 4, o katerem so poročali pri 7% bolnikov, in perikardialnim izlivom stopnje 3 ali 4, o katerem so poročali pri 1% bolnikov. Pri teh bolnikih so tako o pljučnem edemu kot pljučni hipertenziji stopnje 3 ali 4 poročali pri 1% bolnikov.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo simptomi, ki kažejo na plevralni izliv, npr. dispneja ali suh kašelj, je treba opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. V primeru plevralnega izliva stopnje 3 ali 4 bo morda treba izvesti torakocentezo in uvesti zdravljenje s kisikom. Neželene učinke, povezane z zastajanjem tekočin, so običajno zdravili s podpornimi ukrepi, ki so obsegali dajanje diuretikov in kratkotrajno zdravljenje s kortikosteroidi (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri bolnikih, starih 65 let in starejših, je pojav plevralnega izliva, dispneje, kašlja, perikardialnega izliva in kongestivnega srčnega popuščanja verjetnejši kot pri mlajših bolnikih, zato je treba te bolnike skrbno nadzirati. Pri bolnikih s plevralnim izlivom so poročali tudi o primerih hilotoraksa (glejte poglavje 4.8).

Pljučna arterijska hipertenzija (PAH)

V povezavi z uporabo dasatiniba so poročali o pojavu PAH (prekapilarni pljučni arterijski hipertenziji, potrjeni s kateterizacijo desne strani srca) (glejte poglavje 4.8). O pojavu PAH so poročali po uvedbi zdravljenja z dasatinibom in sicer tudi več kot eno leto po uvedbi zdravljenja.

Pred uvedbo zdravljenja z dasatinibom je pri bolniku treba ovrednotiti znake in simptome že prisotne kardiopulmonalne bolezni. Pri vsakem bolniku s simptomi bolezni srca je pred uvedbo zdravljenja z dasatinibom treba izvesti elektrokardiografijo. O elektrokardiografiji je treba razmisliti tudi pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno ali pljučno bolezen. Če se po uvedbi zdravljenja pri bolniku pojavita dispneja in utrujenost, je treba bolnika preiskati na pogoste vzroke teh stanj, vključno s plevralnim izlivom, pljučnim edemom, z anemijo ali s pljučnimi infiltrati. V skladu s priporočili za ukrepanje v primeru pojava nehematoloških neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2) je treba v času trajanja teh preiskav odmerki dasatiniba zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Če za pojav stanja ni ustreznega pojasnila, ali če po prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka ne pride do izboljšanja, je treba razmisliti o diagnozi PAH. Diagnostiko PAH je treba izvesti v skladu z običajnimi smernicami. Če je PAH potrjena, je treba zdravljenje z dasatinibom trajno prekiniti. Bolnike z ugotovljeno PAH je treba spremljati v skladu z običajnimi smernicami. Pri bolnikih, pri katerih se je med zdravljenjem z dasatinibom pojavila PAH, so po prekinitvi zdravljenja z dasatinibom poročali o izboljšanju hemodinamskih in kliničnih parametrov.

Podaljšanje intervala QT

Podatki, pridobljeni *in vitro* kažejo, da je uporaba dasatiniba lahko povezana s podaljšanjem repolarizacije ventriklov (interval QT) (glejte poglavje 5.3). V skupini 258 bolnikov, ki so prejeli dasatinib in v skupini 258 bolnikov, ki so prejeli imatinib v študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, so po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja o podaljšanju intervala QTc kot neželenem učinku poročali pri 1 bolniku (< 1%) iz vsake skupine. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, je srednja vrednost spremembe vrednosti QTcF od izhodišča znašala 3,0 milisekunde, pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom, pa 8,2 milisekund. Pri enem bolniku (< 1%) iz vsake skupine je bila vrednost QTcF > 500 milisekund. Med kliničnimi študijami II. faze so bile pri 865 bolnikih z levkemijo, zdravljenih z dasatinibom, srednje vrednosti sprememb intervala QTc (z metodo po Fridericiju; QTcF) v primerjavi z izhodiščem 4 - 6 milisekund; zgornja meja 95% intervala zaupanja je bila pri vseh srednjih vrednostih sprememb v primerjavi z izhodiščem manjša od 7 milisekund (glejte poglavje 4.8).

Pri 15 (1%) od 2.182 bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, in so v kliničnih študijah prejeli dasatinib, so o podaljšanju intervala QTc poročali kot o neželenem učinku. Pri 21 od teh bolnikov (1%) je bila vrednost QTcF > 500 milisekund.

Pri bolnikih s podaljšanim intervalom QTc oziroma bolnikih, pri katerih bi se podaljšanje intervala QTc lahko pojavilo, je potrebna previdnost pri predpisovanju dasatiniba. Sem so vključeni bolniki s hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, bolniki s kongenitalnim sindromom podaljšanega intervala QT, bolniki, ki se zdravijo z antiaritmiki ali drugimi zdravili, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT in bolniki, ki se zdravijo z visokimi kumulativnimi odmerki antraciklina. Pred začetkom zdravljenja z dasatinibom je treba popraviti hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

Neželeni učinki na srce

Uporabo dasatiniba so raziskovali v randomizirani klinični študiji pri 519 bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, vključno z bolniki, ki so že predhodno imeli znano bolezen srca. Pri bolnikih, ki so prejeli dasatinib, so poročali o pojavu neželenih učinkov za srce, kot so kongestivno srčno popuščanje/srčna disfunkcija, perikardialni izliv, aritmije, palpitacije, podaljšanje intervala QT in miokardni infarkt (vključno z usodnimi izidi). Neželeni učinki za srce so bili pogostejši pri bolnikih, ki so imeli dejavnike tveganja za bolezen srca ali pa so že kdaj imeli bolezen srca. Bolnike z dejavniki tveganja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen) in bolnike s predhodno boleznijo srca (npr. predhodna perkutana koronarna intervencija, dokumentirana bolezen koronarnih arterij) je treba skrbno nadzirati glede znakov in simptomov srčne disfunkcije, kot so bolečina v prsnem košu, kratka sapa in čezmerno znojenje.

V primeru pojava teh kliničnih znakov ali simptomov je priporočljivo, da se zdravljenje z dasatinibom prekine in presodi o potrebi po alternativnem specifičnem zdravljenju KML. Po okrevanju je treba izvesti testiranje delovanja srca, preden se zdravljenje z dasatinibom nadaljuje. Pri blagih/zmernih neželenih učinkih (\leq stopnje 2) se zdravljenje z dasatinibom lahko nadaljuje v predhodnem odmerku, pri hujših neželenih učinkih (\geq stopnje 3) pa z zmanjšanim odmerkom (glejte poglavje 4.2). Bolnike, pri katerih se zdravljenje nadaljuje, je treba redno spremljati.

Bolniki z nenadzorovanim ali pomembnejšim kardiovaskularnim obolenjem niso bili vključeni v klinične študije.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Ugotovljena je bila povezava med zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze in trombotično mikroangiopatijo (TMA), o kateri so tudi poročali v posameznih primerih zdravljenja z zdravilom Sprycel (glejte poglavje 4.8). V primeru s TMA povezanih rezultatov laboratorijskih ali kliničnih preiskav v času zdravljenja z zdravilom SPRYCEL, je treba zdravljenje prekiniti in opraviti temeljito oceno za potrditev TMA, vključno z določanjem aktivnosti ADAMTS13 in prisotnosti protiteles anti-ADAMTS13. V primeru zvišanja vrednosti protiteles anti-ADAMTS13 s sočasno nizko aktivnostjo ADAMTS13 se zdravljenja z zdravilom SPRYCEL ne sme ponovno uvesti.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli zaviralce BCR-ABL tirozin-kinaze. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida.

Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom SPRYCEL testirati glede okužbe z virusom hepatitisa B. Pri bolnikih s pozitivno serologijo na hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem test glede okužbe z virusom hepatitisa B izkaže za pozitivnega, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za obolenja jeter in zdravljenje hepatitisa B. Pri prenašalcih virusa hepatitisa B, pri katerih je potrebno zdravljenje z zdravilom SPRYCEL, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati pojav znakov in simptomov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B (glejte poglavje 4.8).

Učinki na rast in razvoj pri pediatričnih bolnikih

V pediatričnih preskušanjih zdravila SPRYCEL so pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali in pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO po najmanj 2 letih zdravljenja poročali o z zdravljenjem povezanih neželenih učinkih na rast in razvoj kosti pri 6 (4,6%) bolnikih, pri enem hude intenzitete (zaostanek v rasti stopnje 3). Teh 6 primerov vključuje primere zapoznelega zaprtja epifiz, osteopenije, zaostanka v rasti in ginekomastije (glejte poglavje 5.1). Te rezultate je težko interpretirati v okviru kroničnih bolezni, kot je KML, in zahtevajo dolgoročno spremljanje.

V pediatričnih preskušanjih uporabe zdravila SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo so pri pediatričnih bolnikih z na novo diagnosticirano Ph+ ALL po največ 2 letih zdravljenja pri 1 (0,6%) bolniku poročali o z zdravljenjem povezanim neželenem dogodku na rast in razvoj kosti. Ta primer je bila osteopenija stopnje 1.

V kliničnih preskušanjih so pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, opazili zastoj rasti (glejte poglavje 4.8). Po največ 2 letih zdravljenja je bil opažen trend padanja pričakovane višine v enaki meri kot pri uporabi kemoterapije same, brez vpliva na pričakovano telesno maso in ITM ter brez povezave s hormonskimi nenormalnostmi ali drugimi laboratorijskimi parametri. Priporočeno je spremljanje rasti kosti in razvoja pri pediatričnih bolnikih.

Pomožne snovi

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinkovine, ki lahko zvečajo plazemske koncentracije dasatiniba

In vitro študije kažejo, da je dasatinib substrat za CYP3A4. Pri sočasni uporabi dasatiniba in zdravil ali snovi, ki močno zavirajo CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok grenivke) se lahko poveča izpostavljenost dasatinibu. Pri bolnikih, ki jemljejo dasatinib, sočasna sistemska uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Na osnovi poskusov *in vitro* je pri klinično pomembnih koncentracijah vezava dasatiniba na plazemske proteine približno 96%. Študije, ki bi ovrednotile medsebojno delovanje med dasatinibom in drugimi zdravili, ki se vežejo na proteine, niso bile izvedene. Potencial za izpodrivanje z vezavnih mest in njegov klinični pomen nista znana.

Učinkovine, ki lahko zmanjšajo plazemske koncentracije dasatiniba

Pri bolnikih, ki so dasatinib prejeli po 8-dnevnem dajanju rifampicina (močan induktor CYP3A4) v odmerku 600 mg zvečer, se je vrednost AUC dasatiniba zmanjšala za 82%. Druga zdravila, ki inducirajo aktivnost CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)) lahko prav tako povečajo presnovo in zmanjšajo plazemske koncentracije dasatiniba. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 in dasatiniba torej ni priporočljiva. Pri bolnikih, pri katerih je indicirana uporaba rifampicina ali drugih induktorjev CYP3A4, je treba uporabljati alternativna zdravila z manjšim potencialom za indukcijo encima. Sočasna uporaba deksametazona, šibkega induktorja CYP3A4, skupaj z dasatinibom je dovoljena. Pri sočasni uporabi deksametazona je pričakovati, da se bo vrednost AUC dasatiniba zmanjšala za približno 25%, za kar pa ni verjetno, da bi imelo klinični pomen.

Antagonisti histaminskih receptorjev H₂ in zaviralci protonske črpalke

Verjetno je, da bo dolgotrajno zavrtje izločanja želodčne kisline z antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralci protonske črpalke (npr. famotidin in omeprazol) zmanjšalo izpostavljenost dasatinibu. V študiji pri zdravih osebah je enkratni odmerek famotidina, dan 10 ur pred enkratnim odmerkom zdravila SPRYCEL, zmanjšal izpostavljenost dasatinibu za 61%. V študiji pri 14 zdravih osebah je uporaba enkratnega 100 mg odmerka zdravila SPRYCEL 22 ur po 4-dnevnem odmerjanju omeprazola v odmerku 40 mg v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšala AUC dasatiniba za 43% in C_{max} za 42%. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom SPRYCEL, je treba namesto antagonistov histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralcev protonske črpalke uporabljati antacide (glejte poglavje 4.4).

Antacidi

Predklinični podatki kažejo, da je topnost dasatiniba odvisna od vrednosti pH. Pri zdravih osebah se je pri sočasni uporabi aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida in zdravila SPRYCEL AUC enkratnega odmerka zdravila SPRYCEL zmanjšala za 55%, C_{max} pa za 58%. Če so osebe antacide prejele 2 uri pred enkratnim odmerkom zdravila SPRYCEL, pomembnih sprememb koncentracije ali izpostavljenosti dasatinibu niso opazili. Bolnik lahko antacid vzame do 2 uri pred ali 2 uri po jemanju zdravila SPRYCEL (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine, katerih plazemske koncentracije se lahko spremenijo zaradi dasatiniba

Pri sočasni uporabi dasatiniba in substratov za CYP3A4 se lahko poveča izpostavljenost substratu za CYP3A4. V študiji pri zdravih osebah je enkratni 100 mg odmerek dasatiniba povečal AUC in C_{max} izpostavljenosti simvastatinu (znan substrat za CYP3A4), in sicer AUC za 20%, C_{max} pa za 37%. Večjega učinka po večkratnih odmerkih dasatiniba ni možno izključiti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, je potrebna previdnost pri predpisovanju substratov za CYP3A4 z znano ozkim terapevtskim indeksom (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil ali alkaloidi ergot [ergotamin, dihidroergotamin]) (glejte poglavje 4.4). Podatki, pridobljeni *in vitro*, kažejo na možno tveganje za interakcije s substrati za CYP2C8, kot so glitazoni.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem morajo spolno aktivni moški in ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Na podlagi izkušenj pri ljudeh se sumi, da dasatinib povzroča kongenitalne malformacije, vključno z okvarami nevralne cevi, in škodljive farmakološke učinke na plod, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila SPRYCEL ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z dasatinibom. V primeru uporabe zdravila SPRYCEL med nosečnostjo morate bolnici pojasniti možno tveganje za plod.

Dojenje

Podatki o izločanju dasatiniba s človeškim ali z živalskim mlekom so nezadostni/omejeni.

Fizikalno-kemijski in razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki kažejo, da bi se dasatinib lahko izločal z materinim mlekom. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom SPRYCEL je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

V študijah na živalih uporaba dasatiniba ni vplivala na plodnost samcev in samic podgan (glejte poglavje 5.3). Zdravniki in drugi zdravstveni delavci morajo bolnikom moškega spola ustrezne starosti pojasniti možne učinke zdravila SPRYCEL na plodnost, vključno z morebitno shranitvijo semen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo SPRYCEL ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba pojasniti, da se med zdravljenjem z dasatinibom lahko pojavijo neželeni učinki, kot sta omotica in zamegljen vid, in da morajo biti zato pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V nadaljevanju navedeni podatki odražajo izpostavljenost zdravilu SPRYCEL pri samostojnem zdravljenju pri vseh odmerkih, ki so jih preskusili v kliničnih študijah (n=2.900), vključno s 324 odraslimi bolniki z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, 2.388 odraslimi bolniki s KML v kroničnem obdobju ali obdobju pospešenega poteka, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali ali s Ph+ ALL in 188 pediatričnimi bolniki.

Pri 2.712 odraslih bolnikih s KML v kroničnem obdobju, KML v obdobju pospešenega poteka ali Ph+ ALL je mediana trajanja zdravljenja znašala 19,2 meseca (razpon 0 do 93,2 meseca). V randomiziranem preskušanju pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju je mediana trajanja zdravljenja znašala približno 60 mesecev. Pri 1.618 odraslih bolnikih s KML v kroničnem obdobju je mediana trajanja zdravljenja znašala 29 mesecev (razpon 0 do 92,9 meseca). Pri 1.094 odraslih bolnikih s KML v obdobju pospešenega poteka ali Ph+ ALL je mediana trajanja zdravljenja znašala 6,2 meseca (razpon 0 do 93,2 meseca). Pri 188 bolnikih v pediatričnih študijah je mediana trajanja zdravljenja znašala 26,3 meseca (razpon 0 do 99,6 meseca). V podskupini 130 pediatričnih bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, je mediana trajanja zdravljenja znašala 42,3 meseca (razpon 0,1 do 99,6 meseca).

V določenem času so se neželeni učinki pojavili pri večini z zdravilom SPRYCEL zdravljenih bolnikov. V celotni populaciji 2.712 odraslih bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, je bilo zaradi pojava neželenih učinkov zdravljenje treba prekiniti pri 520 (19%) bolnikih.

Pri pediatrični populaciji s Ph+ KML-KO je bil celokupen varnostni profil zdravila SPRYCEL podoben tistemu pri odraslih, ne glede na farmacevtsko obliko, z izjemo perikardialnega izliva, plevralnega izliva, pljučnega edema ali pljučne hipertenzije, o katerih pri pediatrični populaciji niso poročali. Od 130 pediatričnih bolnikov s KML-KO, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, je bilo zaradi pojava neželenih učinkov zdravljenje treba prekiniti pri 2 (1,5%) bolnikih.

Seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in po pridobitvi dovoljenja za promet so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL kot samostojnim zdravilom, poročali o pojavu naslednjih neželenih učinkov (preglednica 5). Tu navedeni neželeni učinki ne vključujejo podatkov o odstopanjih od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav. Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet ni mogoče oceniti).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5: Seznam neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>Zelo pogosti</i>	okužbe (vključno z bakterijskimi, virusnimi, glivičnimi in nespecifičnimi okužbami)
<i>Pogosti</i>	pljučnica (vključno z bakterijsko, virusno in mikotično pljučnico), okužba/vnetje zgornjih dihal, okužba z virusi herpesa (vključno s citomegalovirusom - CMV), enterokolitis, sepsa (tudi občasni primeri s smrtnimi izidi)
<i>Neznana pogostnost</i>	reaktivacija hepatitisa B
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>Zelo pogosti</i>	mielosupresija (vključno z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo)
<i>Pogosti</i>	febrilna nevtropenija
<i>Občasni</i>	limfadenopatija, limfopenija
<i>Redki</i>	čista aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	
<i>Občasni</i>	preobčutljivost (vključno z nodoznim eritemom)
<i>Redki</i>	anafilaktični šok
Bolezni endokrinega sistema	
<i>Občasni</i>	hipotiroidizem
<i>Redki</i>	hipertiroidizem, tiroiditis
Presnovne in prehranske motnje	
<i>Pogosti</i>	motnje apetita ^a , hiperurikemija
<i>Občasni</i>	sindrom tumorske lize, dehidracija, hipoalbuminemija, hiperholesterolemija
<i>Redki</i>	sladkorna bolezen

Psihiatrične motnje	
<i>Pogosti</i>	depresija, nespečnost
<i>Občasni</i>	anksioznost, zmedenost, čustvena labilnost, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	
<i>Zelo pogosti</i>	glavobol
<i>Pogosti</i>	nevropatija (vključno s periferno nevropatijo), omotica, paragevzija, somnolenca
<i>Občasni</i>	krvavitve v centralnem živčevju* ^b , sinkopa, tremor, amnezija, motnje ravnotežja
<i>Redki</i>	cerebrovaskularni akcident, tranzitorna ishemična ataka, konvulzije, vnetje vidnega živca, paraliza sedmega možganskega živca, demenca, ataksija
Očesne bolezni	
<i>Pogosti</i>	motnje vida (vključno z okvaro vida, zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida), suhe oči
<i>Občasni</i>	okvara vida, konjunktivitis, fotofobija, povečano solzenje
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>Pogosti</i>	tinitus
<i>Občasni</i>	izguba sluha, vrtoglavica
Srčne bolezni	
<i>Pogosti</i>	kongestivno srčno popuščanje/srčna disfunkcija* ^c , perikardialni izliv*, aritmije (vključno s tahikardijo), palpitacije
<i>Občasni</i>	miokardni infarkt (tudi s smrtnim izidom)*, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu*, perikarditis, ventrikularna aritmija (vključno z ventrikularno tahikardijo), angina pectoris, kardiomegalija, nenormalni val T na elektrokardiogramu, zvišana vrednost troponina
<i>Redki</i>	pljučno srce, miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčni zastoj, podaljšanje intervala PR na elektrokardiogramu, koronarna arterijska bolezen, plevroperikarditis
<i>Neznana pogostnost</i>	atrijska fibrilacija/atrijsko plapolanje
Žilne bolezni	
<i>Zelo pogosti</i>	krvavitve* ^d
<i>Pogosti</i>	hipertenzija, vročinski oblivi
<i>Občasni</i>	hipotenzija, tromboflebitis, tromboza
<i>Redki</i>	globoka venska tromboza, embolija, livedo reticularis
<i>Neznana pogostnost</i>	trombotična mikroangiopatija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Zelo pogosti</i>	plevralni izliv*, dispneja
<i>Pogosti</i>	pljučni edem*, pljučna hipertenzija*, pljučni infiltrati, pnevmonitis, kašelj
<i>Občasni</i>	pljučna arterijska hipertenzija, bronhospazem, astma, hilotoraks*
<i>Redki</i>	pljučna embolija, akutni respiratorni distressni sindrom
<i>Neznana pogostnost</i>	intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	
<i>Zelo pogosti</i>	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
<i>Pogosti</i>	krvavitve v prebavilih*, kolitis (vključno z nevtropeničnim kolitisom), gastritis, vnetje sluznic (vključno z mukozitisom/stomatitisom), dispepsija, napihnjenost trebuha, obstipacija, spremembe na mehkih tkivih ust
<i>Občasni</i>	vnetje trebušne slinavke (vključno z akutnim vnetjem trebušne slinavke), razjeda zgornjih prebavil, vnetje požiralnika, ascites*, analna fisura, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolezen
<i>Redki</i>	eksudativna gastroenteropatija, ileus, analna fistula
<i>Neznana pogostnost</i>	usodna gastrointestinalna krvavitev*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Občasni</i>	hepatitis, vnetje žolčnika, holestaza

Bolezni kože in podkožja	
<i>Zelo pogosti</i>	kožni izpuščaj ^c
<i>Pogosti</i>	alopecija, dermatitis (vključno z ekcemom), pruritus, akne, suha koža, urtikarija, čezmerno znojenje
<i>Občasni</i>	nevtrofilna dermatoza, fotosenzitivnost, motnje pigmentacije, vnetje podkožnega maščevja, kožna razjeda, bulozna stanja, spremembe na nohtih, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, bolezen las
<i>Redki</i>	levkocitoklastični vaskulitis, kožna fibroza
<i>Neznana pogostnost</i>	Stevens-Johnsonov sindrom ^f
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>Zelo pogosti</i>	mišično-skeletne bolečine ^g
<i>Pogosti</i>	artralgijska, mialgijska, mišična oslabeledost, okorelost mišic in sklepov, mišični krči
<i>Občasni</i>	rabdomioliza, osteonekroza, vnetje mišic, tendinitis, artritis
<i>Redki</i>	zapoznelo zaprtje epifiz ^h , zaostanek v rasti ^h
Bolezni sečil	
<i>Občasni</i>	ledvična okvara (vključno z ledvično odpovedjo), pogosto uriniranje, proteinurija
<i>Neznana pogostnost</i>	nefrotski sindrom
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	
<i>Redki</i>	splav
Motnje reprodukcije in dojk	
<i>Občasni</i>	ginekomastija, motnje menstruacije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Zelo pogosti</i>	periferni edem ⁱ , utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem obraza ^j
<i>Pogosti</i>	astenija, bolečina, bolečina v prsih, generalizirani edem ^{*k} , mrzlica
<i>Občasni</i>	splošno slabo počutje, drugi površinski edemi ⁱ
<i>Redki</i>	motnje pri hoji
Preiskave	
<i>Pogosti</i>	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
<i>Občasni</i>	zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi, zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
<i>Pogosti</i>	kontuzije

^a Vključuje zmanjšan apetit, zgodnji občutek sitosti in povečan apetit.

^b Vključuje krvavitve v osrednjem živčevju, cerebralni hematoma, cerebralno krvavitev, ekstraduralni hematoma, intrakranialno krvavitev, hemoragično kap, subarahnoidno krvavitev, subduralni hematoma in subduralno krvavitev.

^c Vključuje zvišano vrednost možganskega natriuretičnega peptida, ventrikularno disfunkcijo, disfunkcijo levega prekata, disfunkcijo desnega prekata, srčno popuščanje, akutno srčno popuščanje, kronično srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatijo, kongestivno kardiomiopatijo, diastolno disfunkcijo, zmanjšanje iztisnega deleža in ventrikularno popuščanje, odpoved levega prekata, odpoved desnega prekata in ventrikularno hipokinezijo.

^d Krvavitve v prebavilih in centralnem živčevju niso vključene. Ti neželeni učinki so navedeni kot bolezni prebavil oziroma bolezni živčevja.

^e Vključuje izpuščaj zaradi zdravil, eritem, multiformni eritem, eritrozo, eksfoliativni izpuščaj, generalizirani eritem, genitalni izpuščaj, vročinski izpuščaj, milium, miliario, pustulozno psoriazno, izpuščaj, eritemski izpuščaj, folikularni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, srbeči izpuščaj, pustulozni izpuščaj, vezikulozni izpuščaj, luščenje kože, draženje kože, toksične kožne erupcije, vezikulozno urtikarijo in vaskulitični izpuščaj.

^f Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o posameznih primerih Stevens-Johnsonovega sindroma. Ni bilo mogoče ugotoviti, ali so bili ti mukokutani neželeni učinki neposredno povezani z zdravilom SPRYCEL ali s sočasno uporabljenimi zdravili.

^g Mišično-skeletne bolečine o katerih so poročali med zdravljenjem ali po prekinitvi zdravljenja.

^h Pogostnost v pediatričnih študijah navedena kot pogosti.

ⁱ Gravitacijski edem, lokalizirani edem in periferni edem.

^j Edem veznic, očesni edem, oteklina oči, edem očesnih vek, edem obraza, edem ustnic, makularni edem, edem ust, orbitalni edem, periorbitalni edem in oteklina obraza.

^k Preobremenitev s tekočino, retencija tekočin, gastrointestinalni edem, generalizirani edem, periferno otekanje, edem, edem zaradi bolezni srca, perinefritični izliv, edem po posegu in visceralni edem.

^l Oteklina genitalij, edem na mestu kirurškega reza, genitalni edem, edem penisa, oteklina penisa, edem modnika, otekanje kože, otekanje mod, otekanje vulve in vagine.

* Za dodatne podrobnosti glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov".

Opis izbranih neželenih učinkov

Mielosupresija

Zdravljenje z zdravilom SPRYCEL je bilo povezano z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo. Njihova pojavnost je bila zgodnja in večja pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL kot pa pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, so poročali o pojavu krvavitvev, od petehij in epistakse do krvavitvev v prebavilih in osrednjem živčevju stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.4).

Zastajanje tekočin

Raznovrstni neželeni učinki, kot so plevralni izliv, ascites, pljučni edem in perikardialni izliv s površinskimi edemi ali brez, se lahko enotno opredelijo kot "zastajanje tekočin". V študiji pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja neželeni učinki zastajanja tekočin, povezani z uporabo dasatiniba, vključevali plevralni izliv (28%), površinski edem (14%), pljučno hipertenzijo (5%), generalizirani edem (4%) in perikardialni izliv (4%). O kongestivnem srčnem popuščanju/srčni disfunkciji in pljučnem edemu so poročali pri < 2% bolnikov.

Kumulativni delež plevralnega izliva (vseh stopenj), povezanega z uporabo dasatiniba, je po 12 mesecih znašal 10%, po 24 mesecih 14%, po 36 mesecih 19%, po 48 mesecih 24 % in po 60 mesecih 28%. Skupno je 46 bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom, imelo ponavljajoče se plevralne izlive. Sedemnajst bolnikov je imelo 2 ločena neželena učinka, 6 bolnikov 3 neželene učinke, 18 bolnikov od 4 do 8 neželenih učinkov, 5 bolnikov pa > 8 epizod plevralnega izliva. Srednja vrednost časa do prvega z dasatinibom povezanega plevralnega izliva stopnje 1 ali 2 je bila 114 tednov (razpon: 4 do 299 tednov). Manj kot 10% bolnikov s plevralnim izlivom je imelo resne (stopnja 3 ali 4) z dasatinibom povezane plevralne izlive. Srednja vrednost časa do prvega pojava z dasatinibom povezanega plevralnega izliva stopnje ≥ 3 je bila 175 tednov (razpon: 114 do 274 tednov). Srednja vrednost časa trajanja z dasatinibom povezanega plevralnega izliva (vse stopnje) je bila 283 dni (~40 tednov).

Plevralni izliv je bil običajno reverzibilen, zdravili pa so ga s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom SPRYCEL in uporabo diuretikov ali drugih ustreznih podpornih ukrepov (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s plevralnim izlivom zaradi zdravljenja z dasatinibom (n=73) je bilo zdravljenje prekinjeno pri 45 (62%) bolnikih, odmerek pa je bil zmanjšan pri 30 (41%) bolnikih. Dodatno je 34 (47%) bolnikov prejelo diuretike, 23 (32%) bolnikov kortikosteroide, 20 (27%) bolnikov pa je prejelo kortikosteroide in diuretike. Terapevtska torakocenteza je bila opravljena pri 9 (12%) bolnikih.

Zaradi z zdravilom povezanega plevralnega izliva je bilo zdravljenje z dasatinibom prekinjeno pri 6% bolnikov.

Plevralni izliv ni zmanjšal sposobnosti bolnikov za doseg odziva. Med bolniki s plevralnim izlivom, ki so se zdravili z dasatinibom, je kljub prekinitvam zdravljenja ali prilagoditvi odmerka cCCyR doseglo 96% bolnikov, MMR 82% bolnikov, MR4.5 pa 50% bolnikov.

Za nadaljnje informacije o bolnikih s KML v kroničnem obdobju in KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL glejte poglavje 4.4.

Pri bolnikih s plevralnim izlivom so poročali o primerih hilotoraksa. Nekateri primeri hilotoraksa so izzveneli po prenehanju ali prekinitvi zdravljenja z dasatinibom ali po zmanjšanju odmerka dasatiniba, vendar je bilo v večini primerov potrebno tudi dodatno zdravljenje.

Pljučna arterijska hipertenzija (PAH)

V povezavi z uporabo dasatiniba so poročali o pojavu PAH (prekapilarni pljučni arterijski hipertenziji, potrjeni s kateterizacijo desne strani srca). O pojavu PAH so poročali po uvedbi zdravljenja z dasatinibom in sicer tudi več kot eno leto po uvedbi zdravljenja. Bolniki, pri katerih so med zdravljenjem z dasatinibom poročali o pojavu PAH, so se pogosto sočasno zdravili z drugimi zdravili ali pa so poleg osnovne maligne bolezni sočasno imeli še druge bolezni. Pri bolnikih s PAH so po prekinitvi zdravljenja z dasatinibom poročali o izboljšanju hemodinamskih in kliničnih parametrov.

Podaljšanje intervala QT

V študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri enem bolniku (< 1%), ki se je zdravil z zdravilom SPRYCEL, poročali o vrednosti QTcF > 500 milisekund (glejte poglavje 4.4). Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja o pojavu vrednosti QTcF > 500 milisekund pri dodatnih bolnikih niso poročali.

V 5 kliničnih študijah II. faze pri bolnikih, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, so bili pri 865 bolnikih, ki so prejeli zdravilo SPRYCEL v odmerku 70 mg dvakrat na dan, v izhodišču in vnaprej določenih časovnih točkah med zdravljenjem pridobljeni elektrokardiogrami, ki so bili nato ovrednoteni centralno. Interval QT je bil glede na srčno frekvenco prilagojen z metodo po Fridericiju. V vseh časovnih točkah po odmerku na 8. dan so bile srednje spremembe od izhodišča v intervalu QTcF 4 -6 milisekund, s pridruženimi zgornjimi 95-odstotnimi intervali zaupanja < 7 milisekund. Pri 15 (1%) od 2.182 bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, in so v kliničnih študijah prejeli zdravilo SPRYCEL, so o podaljšanju intervala QTc poročali kot o neželenem učinku. Pri 21 bolnikih (1%) je bila vrednost QTcF > 500 milisekund (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki za srce

Bolnike z dejavniki tveganja ali s predhodno boleznijo srca je treba skrbno nadzirati glede pojava znakov in simptomov srčne disfunkcije in jih ustrezno ovrednotiti ter zdraviti (glejte poglavje 4.4).

Reaktivacija hepatitisa B

V zvezi z zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtne izida (glej poglavje 4.4).

V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali (zdravljenje je v povprečju trajalo 30 mesecev), je bila pojavnost pleuralnega izliva in kongestivnega srčnega popuščanja/srčne disfunkcije pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL v odmerku 100 mg enkrat na dan manjša kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL v odmerku 70 mg dvakrat na dan. Pri uporabi odmerka 100 mg enkrat na dan so manj pogosto poročali tudi o pojavu mielosupresije (glejte Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav v nadaljevanju). V skupini z odmerkom 100 mg enkrat na dan je srednja vrednost časa trajanja zdravljenja znašala 37 mesecev (razpon 1-91 mesecev). Kumulativni deleži izbranih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan, so prikazani v preglednici 6a.

Preglednica 6a: Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali v študiji 3. faze za določitev optimalnega odmerka (bolniki s KML v kroničnem obdobju, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali)^a

	Najmanj 2-letno spremljanje		Najmanj 5-letno spremljanje		Najmanj 7-letno spremljanje	
	Vse stopnje	Stopnja 3/4	Vse stopnje	Stopnja 3/4	Vse stopnje	Stopnja 3/4
Priporočeni izraz	Odstotek (%) bolnikov					
Driska	27	2	28	2	28	2
Zastajanje tekočin	34	4	42	6	48	7
Površinski edem	18	0	21	0	22	0
Plevralni izliv	18	2	24	4	28	5
Generalizirani edem	3	0	4	0	4	0
Perikardialni izliv	2	1	2	1	3	1
Pljučna hipertenzija	0	0	0	0	2	1
Krvavitve	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinalne krvavitve	2	1	2	1	2	1

^a Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan (n=165).

V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali Ph+ ALL so bile srednje vrednosti trajanja zdravljenja naslednje: 14 mesecev pri KML v obdobju pospešenega poteka, 3 mesece pri KML v obdobju mieloblastne preobrazbe, 4 mesece pri KML v obdobju limfoblastne preobrazbe in 3 mesece pri Ph+ ALL. Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan, so prikazani v preglednici 6b. Raziskali so tudi režim odmerjanja 70 mg dvakrat na dan. Profil učinkovitosti režima odmerjanja 140 mg enkrat na dan je bil primerljiv s profilom učinkovitosti odmerjanja 70 mg dvakrat na dan, vendar pa je bil profil varnosti pri režimu odmerjanja 140 mg enkrat na dan ugodnejši.

Preglednica 6b: Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali v študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka: KML v napredovalem obdobju in Ph+ ALL^a

Priporočeni izraz	140 mg enkrat na dan n = 304	
	Vse stopnje	Stopnja 3/4
	Odstotek (%) bolnikov	
Driska	28	3
Zastajanje tekočin	33	7
Površinski edem	15	< 1
Plevralni izliv	20	6
Generalizirani edem	2	0
Kongestivno srčno popuščanje /srčna disfunkcija ^b	1	0
Perikardialni izliv	2	1
Pljučni edem	1	1
Krvavitve	23	8
Gastrointestinalne krvavitve	8	6

^a Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan (n=304) po končanem 2-letnem obdobju spremljanja.

^b Vključuje ventrikularno disfunkcijo, srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatijo, kongestivno kardiomiopatijo, diastolno disfunkcijo, zmanjšanje iztisnega deleža in ventrikularno popuščanje.

Poleg tega pa sta bili izvedeni še dve študiji pri skupno 161 pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL, v katerih so bolniki zdravilo SPRYCEL prejeli v kombinaciji s kemoterapijo. V ključni študiji je 106 pediatričnih bolnikov prejelo zdravilo SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo po režimu neprekinjenega odmerjanja. V podporni študiji s 55 pediatričnimi bolniki je 35 bolnikov prejelo zdravilo SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo po režimu prekinjenega odmerjanja (dva tedna zdravljenja, nato pa eden do dva tedna brez zdravljenja), 20 bolnikov pa je prejelo zdravilo SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo po režimu neprekinjenega odmerjanja. Pri 126 pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL po režimu neprekinjenega odmerjanja, je mediana trajanja zdravljenja znašala 23,6 meseca (razpon 1,4 do 33 mesecev).

Od 126 pediatričnih bolnikov s Ph+ ALL, ki so se zdravili po režimu neprekinjenega odmerjanja, so se pri 2 (1,6%) bolnikih pojavili neželeni učinki zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti. Neželeni učinki, o katerih so poročali v teh dveh pediatričnih študijah s pogostnostjo $\geq 10\%$ pri bolnikih z neprekinjenim režimom odmerjanja, so prikazani v preglednici 7. Opomnimo naj, da so o plevralnem izlivu poročali pri 7 (5,6%) bolnikih iz te skupine in zato ni vključen v to preglednico.

Preglednica 7: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri $\geq 10\%$ pediatričnih bolnikov s Ph+ ALL, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL po režimu neprekinjenega odmerjanja v kombinaciji s kemoterapijo (N=126)^a

Neželeni učinek	Odstotek (%) bolnikov	
	Vse stopnje	Stopnja 3/4
Febrilna nevtropenija	27,0	26,2
Navzea	20,6	5,6
Bruhanje	20,6	4,8
Bolečina v trebuhu	14,3	3,2
Driska	12,7	4,8
Zvišana telesna temperatura	12,7	5,6
Glavobol	11,1	4,8
Zmanjšanje apetita	10,3	4,8
Utrujenost	10,3	0

^a V ključni študiji je od skupno 106 bolnikov 24 bolnikov vsaj enkrat prejelo prašek za peroralno suspenzijo, 8 od teh bolnikov pa je zdravilo prejelo le v obliki praška za peroralno suspenzijo.

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav

Hematologija

V študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, poročali o naslednjih odstopanjih stopnje 3 ali 4 od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav: nevtropenija (21%), trombocitopenija (19%) in anemija (10%). Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež nevtropenije znašal 29%, kumulativni delež trombocitopenije 22%, kumulativni delež anemije pa 13%.

Pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, pri katerih se je med zdravljenjem z zdravilom SPRYCEL pojavila mielosupresija stopnje 3 ali 4, je običajno prišlo do izboljšanja že po kratkotrajni prekinitvi zdravljenja in/ali zmanjšanju odmerka. Po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja je bilo zdravljenje trajno prekinjeno pri 1,6% bolnikov. Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež trajne prekinitve zdravljenja zaradi pojava mielosupresije stopnje 3 ali 4 znašal 2,3%.

Pri bolnikih s KML, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, so praviloma poročali o pojavu citopenij (trombocitopenija, nevtropenija in anemija), vendar pa je bil pojav citopenij tudi jasno povezan s stadijem bolezni. Pogostnost hematoloških nepravilnosti stopnje 3 in 4 je prikazana v preglednici 8.

Preglednica 8: Odstopanja od normalnih hematoloških vrednosti laboratorijskih preiskav stopnje 3/4 po CTC v kliničnih študijah pri bolnikih, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali^a

Hematološki parametri	Kronično obdobje (n = 165) ^b	Obdobje pospešenega poteka (n = 157) ^c	Obdobje mieloblastne preobrazbe (n = 74) ^c	Obdobje limfoblastne preobrazbe in Ph+ ALL (n = 168) ^c
	Odstotek (%) bolnikov			
Nevtropenija	36	58	77	76
Trombocitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

^a Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka po 2-letnem obdobju spremljanja.

^b Rezultati študije CA180-034 pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan.

^c Rezultati študije CA180-035 pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan.

Stopnje po CTC: nevtropenija (stopnja 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, stopnja 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenija (stopnja 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, stopnja 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemija (hemoglobin; stopnja 3 $\geq 65 - < 80 g/l$, stopnja 4 $< 65 g/l$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 100 mg enkrat na dan, je bila kumulativna pojavnost citopenij stopnje 3 ali 4 po 2 in 5 letih zdravljenja podobna, in sicer: nevtropenija (35% v primerjavi s 36%), trombocitopenija (23% v primerjavi s 24%) in anemija (13% v primerjavi s 13%). Bolniki z mielosupresijo stopnje 3 ali 4 so običajno okrevali po kratki prekinitvi zdravljenja in/ali zmanjšanju odmerka. Zdravljenje je bilo trajno prekinjeno pri 5% bolnikov. Pri večini bolnikov se je zdravljenje nadaljevalo brez nadaljnjih znakov mielosupresije.

Biokemija

V študiji pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri 4% bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, poročali o hipofosfatemiji stopnje 3 ali 4, o zvišanju vrednosti transaminaz, kreatinina in bilirubina stopnje 3 ali 4 pa pri $\leq 1\%$ bolnikov. Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež hipofosfatemije stopnje 3 ali 4 znašal 7%, kumulativni delež zvišanja vrednosti kreatinina in bilirubina stopnje 3 ali 4 je znašal 1%, kumulativni delež zvišanja transaminaz stopnje 3 ali 4 pa je ostal 1%. Zaradi teh biokemijskih parametrov zdravljenje z zdravilom SPRYCEL pri nobenem bolniku ni bilo prekinjeno.

2-letno obdobje spremljanja

O stopnji 3 ali 4 povišanja vrednosti transaminaz ali bilirubina so poročali pri 1% bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali. Pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju in bolnikih s Ph+ ALL so bila poročila o povišanju vrednosti pogostejša (od 1 do 7%). Povišanja so običajno nadzirali s prilagoditvijo odmerka ali prekinitvijo zdravljenja. V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju so o povišanju vrednosti transaminaz ali bilirubina stopnje 3 ali 4 poročali pri $\leq 1\%$ bolnikov. Podobna nizka pojavnost je bila opažena v vseh štirih skupinah bolnikov, ki so prejeli zdravilo. V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL so o povišanju vrednosti transaminaz ali bilirubina stopnje 3 ali 4 poročali pri od 1% do 5% bolnikov v vseh zdravljenih skupinah.

Pri približno 5% z zdravilom SPRYCEL zdravljenih bolnikov z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi se je v določenem času med potekom študije pojavila prehodna hipokalcemija stopnje 3 ali 4. Zmanjšane vrednosti kalcija na splošno niso bile povezane s kliničnimi simptomi. Bolniki, pri katerih se je pojavila hipokalcemija stopnje 3 ali 4, so pogosto okrevali po peroralnem nadomeščanju kalcija. O hipokalcemiji, hipokaliemiji in hipofosfatemiji stopnje 3 ali 4 so poročali pri bolnikih s KML v vseh obdobjih, vendar pa so bila poročila pogostejša pri bolnikih s KML v obdobju mieloblastne ali limfoblastne preobrazbe in bolnikih s Ph+ ALL. O zvišanju vrednosti kreatinina stopnje 3 ali 4 so poročali pri $< 1\%$ bolnikov s KML v kroničnem obdobju. Poročila so bila pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju pogostejša (1 do 4% bolnikov).

Pediatrična populacija

Varnostni profil zdravila SPRYCEL pri samostojnem zdravljenju pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO je bil primerljiv z varnostnim profilom pri odraslih. Varnostni profil zdravila SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo je bil pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL skladen z znanim varnostnim profilom zdravila SPRYCEL pri odraslih in pričakovanimi učinki kemoterapije, z izjemo manjšega deleža plevralnega izliva pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi.

V pediatričnih študijah KML so bili deleži laboratorijskih odstopanj skladni z znanim profilom za laboratorijske parametre pri odraslih.

V pediatričnih študijah ALL so bili deleži laboratorijskih odstopanj skladni z znanim profilom za laboratorijske parametre pri odraslih, v kontekstu bolnikov z akutno levkemijo, ki prejemajo režim osnovne kemoterapije.

Posebne skupine bolnikov

Varnostni profil zdravila SPRYCEL je pri starostnikih sicer podoben kot pri mlajših osebah, vendar pa pri bolnikih, starih 65 let in starejših, obstaja večja verjetnost za pojav pogostejših neželenih učinkov, kot so utrujenost, plevralni izliv, dispneja, kašelj, krvavitve v spodnjih prebavilih in motnje apetita, pa

tudi manj pogostih neželenih učinkov, kot so distenzija abdomna, omotica, perikardialni izliv, kongestivno srčno popuščanje in zmanjšanje telesne mase, zato je treba te bolnike skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila SPRYCEL v kliničnih študijah so omejene na posamezne primere. O največjem prevelikem odmerjanju (280 mg na dan v trajanju enega tedna) so poročali pri dveh bolnikih. Pri obeh se je število trombocitov pomembno zmanjšalo. Ker je uporaba dasatiniba povezana s pojavom mielosupresije stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.4), je treba bolnike v primeru prevelikega odmerka skrbno nadzirati glede pojava mielosupresije in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), Zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EA02

Farmakodinamika

Dasatinib zavira aktivnost BCR-ABL kinaze in kinaz iz družine SRC skupaj s številnimi drugimi izbranimi onkogenimi kinazami, vključno s c-KIT, kinazami efrinskih (EPH) receptorjev in PDGFβ receptorjev. Dasatinib je močan subnanomolaren zaviralec BCR-ABL kinaze, učinkovit pri koncentraciji od 0,6 do 0,8 nM. Dasatinib se veže tako na neaktivno kot na aktivno konformacijo encima BCR-ABL.

Mehanizem delovanja

In vitro dasatinib učinkuje na linijah levkemičnih celic, ki predstavljajo različici za imatinib občutljive in na imatinib odporne bolezni. Te predklinične študije kažejo, da lahko dasatinib premaga odpornost na imatinib, kar je posledica čezmerne ekspresije BCR-ABL, mutacij domene BCR-ABL kinaze, aktivacije alternativnih signalnih poti z vključitvijo kinaz iz družine SRC (LYN, HCK) in čezmerno ekspresijo gena za multiplo odpornost ("multidrug resistance gene"). Dasatinib pri subnanomolarnih koncentracijah zavira tudi kinaze iz družine SRC.

Pri ločenem *in vivo* preizkusu na mišjem modelu KML je dasatinib preprečil napredovanje KML iz kroničnega obdobja v obdobje blastne preobrazbe in podaljšal dobo preživetja miši z vnesenimi humanimi celičnimi linijami KML, ki so rasle na različnih mestih, tudi v centralnem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

V študiji I. faze pri prvih 84 zdravljenih bolnikih, ki so jih spremljali do 27 mesecev, so hematološke in citogenetske odzive opazili v vseh obdobjih KML in Ph+ ALL. Odzivi so se ohranili v vseh obdobjih KML in Ph+ ALL.

Za določitev varnosti in učinkovitosti dasatiniba pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, obdobju pospešenega poteka ali obdobju mieloblastne preobrazbe, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, so bile izvedene štiri enoskupinske ("single-arm"), nenadzorovane, odprte klinične študije II. faze. Pri bolnikih v kroničnem obdobju, ki se na začetno zdravljenje z imatinibom v odmerku 400 mg ali 600 mg niso odzvali, je bila izvedena ena randomizirana neprimerjalna študija. Začetni odmerek je bil 70 mg dasatiniba dvakrat na dan. Dovoljene so bile

prilagoditve odmerka, in sicer zaradi izboljšanja učinkovitosti ali ukrepanja v primeru toksičnosti (glejte poglavje 4.2).

Izvedeni sta bili dve randomizirani odprti študiji III. faze, ki sta vrednotili učinkovitost uporabe dasatiniba enkrat na dan v primerjavi z uporabo dasatiniba dvakrat na dan. Poleg tega pa je bila pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju izvedena tudi ena odprta randomizirana primerjalna študija III. faze.

Učinkovitost dasatiniba temelji na odstotkih hematološkega in citogenetskega odziva.

Trajanje odziva in ocene deležev preživetja bolnikov dodatno potrjujejo klinično korist dasatiniba.

V kliničnih študijah je bilo vsega skupaj ovrednotenih 2.712 bolnikov, od katerih je bilo 23% bolnikov starih 65 let ali starejših, 5% bolnikov pa starih 75 let ali starejših.

KML v kroničnem obdobju - bolniki z na novo diagnosticirano boleznijo

Pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju je bila izvedena mednarodna, odprta, multicentrična, randomizirana primerjalna študija III. faze. Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli bodisi zdravilo SPRYCEL v odmerku 100 mg enkrat na dan ali imatinib v odmerku 400 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek je bil delež potrjenega popolnega citogenetskega odziva (cCCyR; "confirmed complete cytogenetic response") v 12 mesecih. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali čas trajanja cCCyR (merilo trajanja odziva), čas do dosega cCCyR, delež dobrega molekularnega odziva (MMR; "major molecular response"), čas do dosega MMR, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS; "progression free survival") in celokupno preživetje (OS; "overall survival"). Drugi relevantni rezultati učinkovitosti so vključevali CCyR in deleže popolnega molekularnega odziva (CMR; "complete molecular response"). Študija še poteka.

V skupine zdravljenja je bilo randomiziranih skupaj 519 bolnikov: 259 bolnikov na zdravilo SPRYCEL in 260 bolnikov na imatinib. Osnovne karakteristike bolnikov glede na starost, spol in raso so bile med obema skupinama zdravljenja dobro uravnotežene. V skupini, ki se je zdravila z zdravilom SPRYCEL, je bila srednja starost bolnikov 46 let, 10% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 44% vključenih oseb je bilo ženskega spola, 51% bolnikov je bilo belcev in 42% bolnikov aziatov. V skupini, ki se je zdravila z imatinibom, je bila srednja starost bolnikov 49 let, 11% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 37% vključenih oseb je bilo ženskega spola, 55% bolnikov je bilo belcev in 37% bolnikov aziatov. Izhodiščna porazdelitev ocene po Hasfordu je bila v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL podobna kot v skupini, ki je prejela imatinib (nizko tveganje: 33% oziroma 34%; srednje tveganje 48% oziroma 47%; visoko tveganje: 19% oziroma 19%).

Po najmanj 12-mesečnem spremljanju je 85% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z zdravilom SPRYCEL, in 81% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z imatinibom, še vedno prejelo zdravilo prve izbire. Zaradi napredovanja bolezni je bilo v 12 mesecih izključenih 3% bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL in 5% bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom.

Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je 60% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z zdravilom SPRYCEL, in 63% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z imatinibom, še vedno prejelo zdravilo prve izbire. Zaradi napredovanja bolezni je bilo v 60 mesecih izključenih 11% bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL in 14% bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom.

Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 9. V prvih 12 mesecih zdravljenja je bil cCCyR dosežen pri statistično pomembno večjem deležu bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL, kot pa v skupini, ki je prejela imatinib. Učinkovitost zdravila SPRYCEL je bila konsistentna in dokazana v različnih podskupinah glede na starost, spol in izhodiščno oceno po Hasfordu.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti iz študije 3. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju

	Zdravilo SPRYCEL n = 259	imatinib n = 260	p-vrednost
Delež odziva (95% IZ)			
Citogenetski odziv			
v 12 mesecih			
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)	—
v 24 mesecih			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
v 36 mesecih			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
v 48 mesecih			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
v 60 mesecih			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Dober molekularni odziv^c			
12 mesecev	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p < 0,00003*
24 mesecev	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 mesecev	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 mesecev	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mesecev	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Razmerje ogroženosti (HR)			
v 12 mesecih (99,99% IZ)			
Čas do cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p < 0,0001*
Čas do MMR	2,01 (1,2-3,4)		p < 0,0001*
Trajanje cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p < 0,035
v 24 mesecih (95% IZ)			
Čas do cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Čas do MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Trajanje cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
v 36 mesecih (95% IZ)			
Čas do cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Čas do MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Trajanje cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
v 48 mesecih (95% IZ)			
Čas do cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Čas do MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Trajanje cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
v 60 mesecih (95% IZ)			
Čas do cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Čas do MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Trajanje cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Potrjen popolni citogenetski odziv (cCCyR) je opredeljen kot odziv, opažen pri dveh zaporednih vrednotenjih (z vsaj 28-dnevnim razmikom).

^b Popolni citogenetski odziv (CCyR) temelji na enem citogenetskem vrednotenju kostnega mozga.

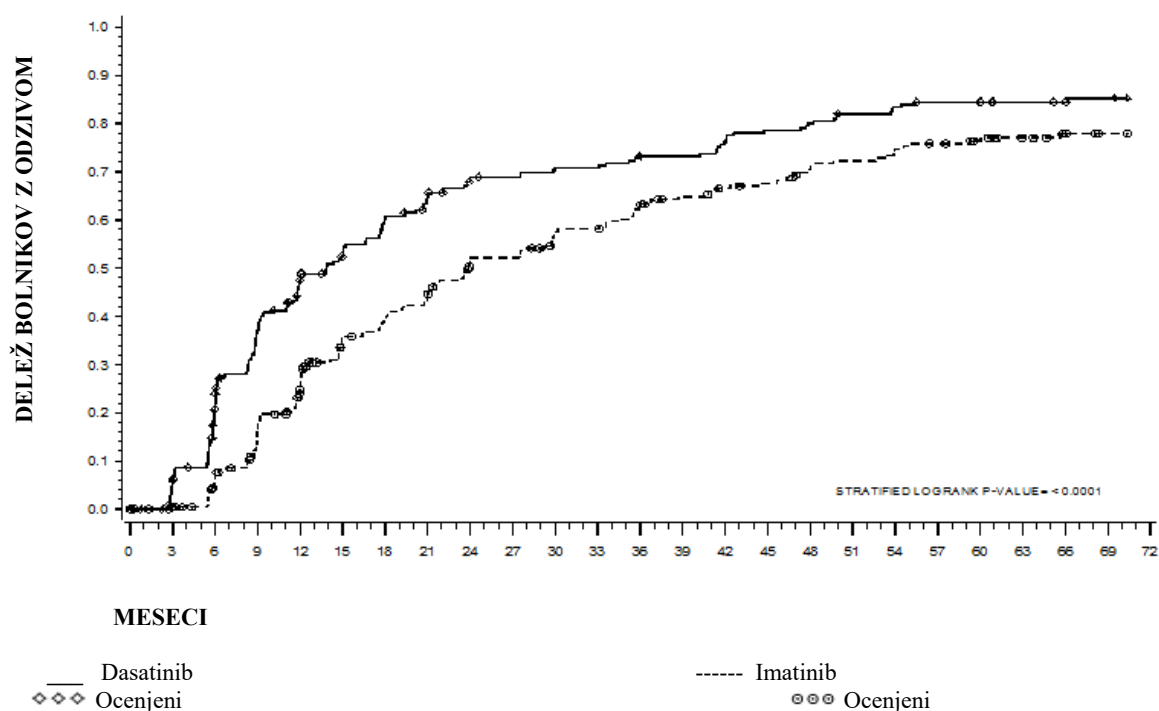
^c Dober molekularni odziv (ob katerem koli času) je bil opredeljen kot razmerje BCR-ABL ≤ 0,1% z RQ-PCR v vzorcu periferne krvi, standardiziranem po mednarodni lestvici. To so kumulativni deleži, ki predstavljajo najmanjše obdobje spremljanja za določeno časovno obdobje.

* Prilagojeno glede na oceno po Hasfordu in kaže statistični pomen po vnaprej določeni nominalni vrednosti pomena.
IZ = interval zaupanja

Po 60 mesecih spremljanja je pri bolnikih s potrjenim CCyR mediana vrednost časa do cCCyR v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL znašala 3,1 meseca, v skupini, ki je prejela imatinib pa 5,8 meseca. Po 60 mesecih spremljanja je pri bolnikih z MMR mediana vrednost časa do MMR v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL, znašala 9,3 meseca, v skupini, ki je prejela imatinib pa 15,0 meseca. Ti rezultati se skladajo z rezultati po 12, 24 in 36 mesecih.

Čas do MMR je grafično prikazan na sliki 1. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, je bil čas do MMR konsistentno krajši kot pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva ocena časa do dobrega molekularnega odziva (MMR)

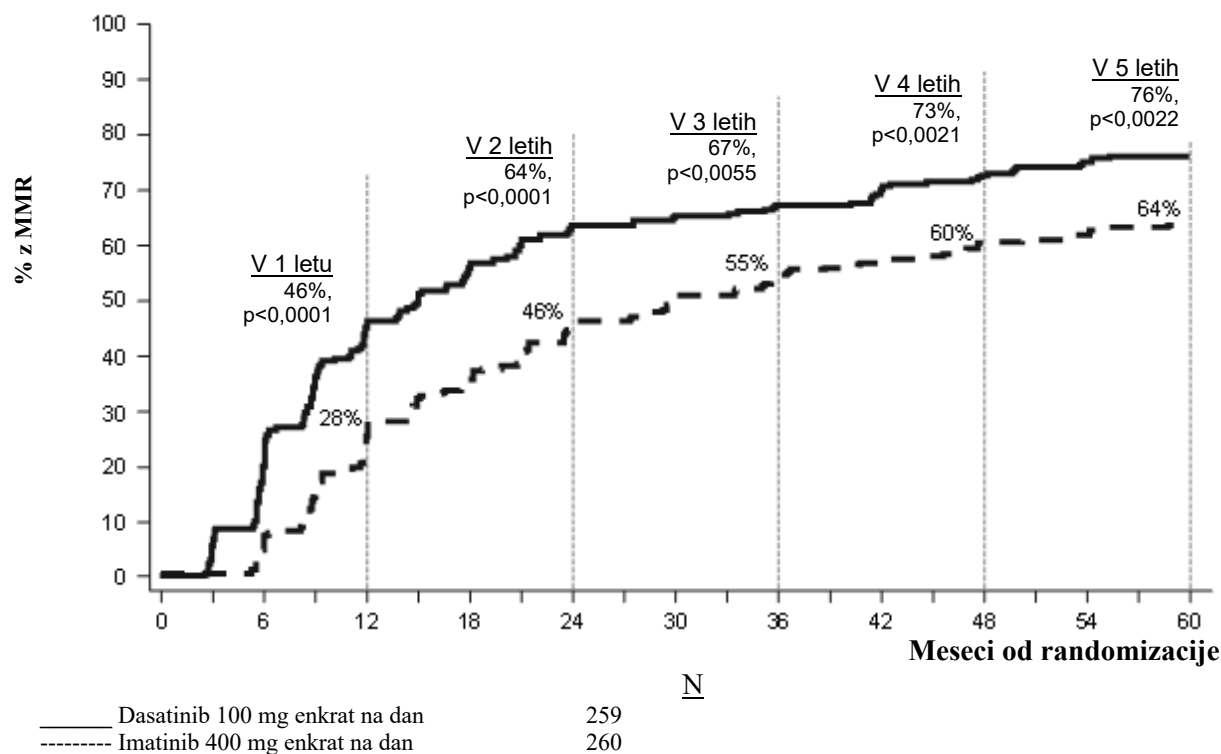


SKUPINA (95% IZ)	ŠT. ODZIVNIH / ŠT. RANDOMIZIRANIH	RAZMERJE OGROŽENOSTI
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib proti imatinibu		1,54 (1,25 - 1,89)

Deleži cCCyR v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL in v skupini, ki je prejela imatinib, so bili v 3 mesecih (54% oziroma 30%), 6 mesecih (70% oziroma 56%), 9 mesecih (75% oziroma 63%), 24 mesecih (80% oziroma 74%), 36 mesecih (83% in 77%), 48 mesecih (83% in 79%) ter 60 mesecih (83% in 79%) konsistentni s primarnim opazovanjem dogodkom. Deleži MMR v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL in v skupini, ki je prejela imatinib, so bili v 3 mesecih (8% oziroma 0,4%), 6 mesecih (27% oziroma 8%), 9 mesecih (39% oziroma 18%), 12 mesecih (46% oziroma 28%), 24 mesecih (64% oziroma 46%), 36 mesecih (67% in 55%), 48 mesecih (73% in 60%) in 60 mesecih (76% in 64%) prav tako konsistentni s primarnim opazovanjem dogodkom.

Deleži MMR po specifičnih časovnih točkah so grafično prikazani na sliki 2. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, so bili deleži MMR konsistentno višji kot pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom.

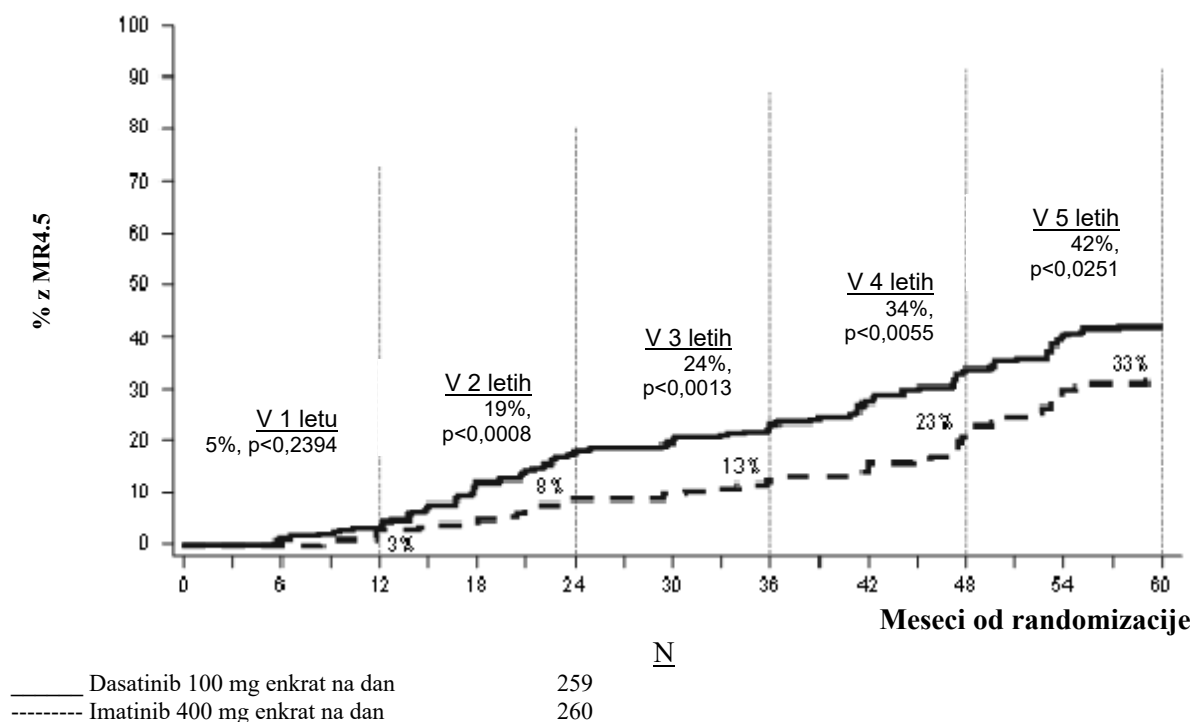
Slika 2: Deleži MMR glede na čas - vsi randomizirani bolniki v študiji 3. faze, izvedeni pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju



Delež bolnikov z doseženim razmerjem BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (zmanjšanje za 4-log vrednosti) v katerem koli času je bil večji v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL, kot v skupini, ki je prejela imatinib (54,1% v primerjavi s 45%). Delež bolnikov z doseženim razmerjem BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (zmanjšanje za 4,5-log vrednosti) v katerem koli času je bil večji v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL, kot v skupini, ki je prejela imatinib (44% v primerjavi s 34%).

Deleži MR4.5 glede na čas so grafično prikazani na sliki 3. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, so bili deleži MR4.5 glede na čas konsistentno višji kot pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom.

Slika 3: Deleži MR4.5 glede na čas - vsi randomizirani bolniki v študiji 3. faze, izvedeni pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju



Delež MMR v katerem koli času v vsaki skupini tveganja, opredeljeni z oceno po Hasfordu, je bil večji v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL, kot v skupini, ki je prejela imatinib (nizko tveganje: 90% oziroma 69%; srednje tveganje: 71% oziroma 65%; visoko tveganje: 67% oziroma 54%).

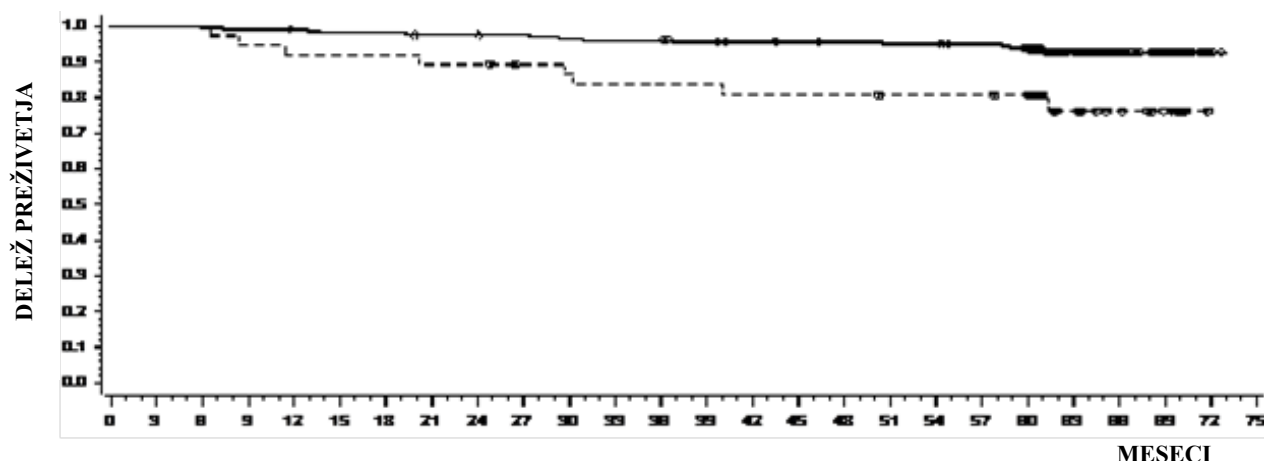
V dodatni analizi je zgodnji molekularni odziv (opredeljen kot vrednosti BCR-ABL $\leq 10\%$ v 3. mesecu) doseglo več bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom (84%), v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z imatinibom (64%). Bolniki, ki so dosegli zgodnji molekularni odziv, so imeli manjše tveganje za transformacijo, višji delež preživetja brez napredovanja bolezni in višji delež celokupnega preživetja, kot je prikazano v preglednici 10.

Preglednica 10: Bolniki, ki so se zdravili z dasatinibom, in so imeli v 3. mesecu vrednost BCR-ABL $\leq 10\%$ in $> 10\%$

Dasatinib N = 235	Bolniki z vrednostjo BCR-ABL $\leq 10\%$ v	Bolniki z vrednostjo BCR-ABL $> 10\%$ v
	3. mesecu	3. mesecu
Število bolnikov (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformacija v 60. mesecu, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Delež preživetja brez napredovanja bolezni v 60. mesecu (95% IZ)	92,0% (89,6; 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Delež celokupnega preživetja v 60. mesecu (95% IZ)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

Delež celokupnega preživetja v specifični časovni točki je grafično prikazan na sliki 4. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, in so v 3. mesecu dosegli vrednost BCR-ABL $\leq 10\%$, je bil delež celokupnega preživetja konsistentno višji kot pri bolnikih, ki te vrednosti niso dosegli.

Slika 4: Grafični prikaz ("Landmark plot") celokupnega preživetja pri uporabi dasatiniba pri vrednosti BCR-ABL ($\leq 10\%$ ali $> 10\%$) v 3. mesecu v študiji 3. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju



Bolniki s tveganjem

$\leq 10\%$	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

—◆◆◆ Ocenjeni $\leq 10\%$

—□□□ Ocenjeni $> 10\%$

SKUPINA (95% IZ)	ŠT. SMRTI / Št. zajetih bolnikov	MEDIANA (95% IZ)	RAZMERJE OGROŽENOSTI
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)	
$> 10\%$	8/37	(. - .)	

0,29

(0,12 - 0,69)

Napredovanje bolezni je bilo opredeljeno kot naraščanje števila belih krvnih celic kljub primernemu zdravljenju, izguba CHR, delni CyR ali CCyR, napredovanje do faze pospešenega poteka ali blastne preobrazbe ali smrt. Ocenjeni delež 60-mesečnega preživetja brez napredovanja bolezni je bil tako v skupini, ki je prejela dasatinib, kot v skupini, ki je prejela imatinib, 88,9% (IZ: 84% - 92,4%). Po 60 mesecih je bila transformacija do faze pospešenega poteka ali blastne preobrazbe zabeležena pri manjšem številu bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom ($n = 8$; 3%), v primerjavi s številom bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom ($n = 15$; 5,8%). Ocenjeni delež 60-mesečnega preživetja je bil v skupini, ki je prejela dasatinib 90,9% (IZ: 86,6% - 93,8%), v skupini, ki je prejela imatinib, pa 89,6% (IZ: 85,2% - 92,8%). Pri celokupnem preživetju (razmerje ogroženosti 1,01; 95% IZ: 0,58-1,73; $p = 0,9800$) in preživetju brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 1,00; 95% IZ: 0,58-1,72; $p = 0,9998$) med dasatinibom in imatinibom ni bilo razlike.

Pri bolnikih, pri katerih je bolezen pri zdravljenju z dasatinibom ali imatinibom napredovala ali pa je bilo zdravljenje z dasatinibom ali imatinibom prekinjeno, so na krvnih vzorcih bolnikov, ki so bili na voljo, izvedli sekvenciranje BCR-ABL. V obeh skupinah zdravljenja so poročali o podobnih deležih mutacij. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, so poročali o pojavu mutacij T315I, F317I/L in V299L. Pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom, pa so poročali o drugačnem spektru mutacij. Podatki, pridobljeni *in vitro* kažejo, da dasatinib ni aktiven proti mutaciji T315I.

KML v kroničnem obdobju - bolniki, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali

Pri bolnikih z odpornostjo ali intoleranco za imatinib sta bili izvedeni dve klinični študiji. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v teh dveh študijah je bil dober (major) citogenetski odziv:

Študija 1

Odprta, randomizirana, neprimerjalna, multicentrična študija je bila izvedena pri bolnikih, pri katerih je bilo začetno zdravljenje z imatinibom v odmerku 400 mg ali 600 mg neuspešno. Bolniki so bili randomizirani (2:1) tako, da so bodisi prejeli dasatinib (70 mg dvakrat na dan) ali imatinib (400 mg

dvakrat na dan). Če so se pri bolnikih pokazali znaki napredovanja bolezní ali intolerance, ki jih s prilagoditvijo odmerka ni bilo mogoče nadzirati, jim je bil omogočen prehod v skupino z alternativnim zdravljenjem. Primarni opazovani dogodek je bil dober citogenetski odziv po 12 tednih. Rezultati so na voljo za 150 bolnikov: 101 bolnik je bil randomiziran na dasatinib, 49 bolnikov pa na imatinib (vsi odporni na imatinib). V skupini, ki je prejela dasatinib je od diagnoze do randomizacije minilo v povprečju 64 mesecev, v skupini, ki je prejela imatinib, pa 52 mesecev. Vsi bolniki so bili predhodno intenzivno zdravljeni. Predhodni popolni hematološki odziv na imatinib je bil dosežen pri 93% vseh bolnikov. Predhodni dober citogenetski odziv na imatinib je bil dosežen pri 28% bolnikov v skupini, ki je prejela dasatinib, in 29% bolnikov v skupini, ki je prejela imatinib. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 23 mesecev (pri 44% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev), zdravljenje z imatinibom pa 3 mesece (pri 10% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev). V skupini, ki je prejela dasatinib, je bil pred prehodom v skupino z alternativnim zdravljenjem popolni hematološki odziv dosežen pri 93% bolnikov, v skupini, ki je prejela imatinib, pa pri 82% bolnikov.

Po 3 mesecih je bil dober citogenetski odziv pogostejši v skupini, ki je prejela dasatinib (36%) kot pa v skupini, ki je prejela imatinib (29%). O popolnem citogenetskem odzivu so poročali pri 22% bolnikov v skupini, ki je prejela dasatinib in le pri 8% bolnikov v skupini, ki je prejela imatinib. Pri daljšem zdravljenju in spremljanju (v povprečju 24 mesecev) je bil dober citogenetski odziv dosežen pri 53% bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom (popoln citogenetski odziv pri 44%), in 33% bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom (popoln citogenetski odziv pri 18%) pred zamenjavo zdravljenja. Pri bolnikih, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z imatinibom v odmerku 400 mg, je bil v skupini, ki je prejela dasatinib dober citogenetski odziv dosežen pri 61% bolnikov, v skupini, ki je prejela imatinib, pa pri 50% bolnikov.

Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene se je pri zdravljenju z dasatinibom dober citogenetski odziv ohranil 1 leto pri 92% bolnikov (95% interval zaupanja: [85% - 100%]) (popoln citogenetski odziv pri 97% bolnikov, 95% interval zaupanja: [92% - 100%]), pri zdravljenju z imatinibom pa pri 74% bolnikov (95% interval zaupanja: [49% - 100%]) (popoln citogenetski odziv pri 100% bolnikov). Pri zdravljenju z dasatinibom se je dober citogenetski odziv ohranil 18 mesecev pri 90% bolnikov (95% interval zaupanja: [82% - 98%]) (popoln citogenetski odziv pri 94% bolnikov, 95% interval zaupanja: [87% - 100%]), pri zdravljenju z imatinibom pa pri 74% bolnikov (95% interval zaupanja: [49% - 100%]) (popoln citogenetski odziv pri 100% bolnikov).

Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene je bil pri zdravljenju z dasatinibom delež bolnikov z 1-letnim preživetjem brez progresije bolezní 91% (95% interval zaupanja: [85% - 97%]), pri zdravljenju z imatinibom pa 73% (95% interval zaupanja: [54%-91%]). Delež bolnikov z 2-letnim preživetjem brez progresije bolezní je bil pri zdravljenju z dasatinibom 86% (95% interval zaupanja: [78% - 93%]), pri zdravljenju z imatinibom pa 65% (95% interval zaupanja: [43%-87%]).

V skupini, ki je prejela dasatinib, je bilo zdravljenje neuspešno pri skupno 43% bolnikov, v skupini, ki je prejela imatinib, pa pri skupno 82% bolnikov. Neuspeh zdravljenja je bil definiran kot napredovanje bolezní ali prehod na drugo obliko zdravljenja (pomanjkanje odziva, neprenašanje študijskega zdravila, itd.).

Delež dobrega molekularnega odziva (definiran z vrednostjo prepisa BCR-ABL/kontrola $\leq 0,1\%$ pri kvantitativni polimerazni verižni reakciji v realnem času (RQ-PCR) v vzorcu periferne krvi) pred zamenjavo zdravljenja je bil pri uporabi dasatiniba 29%, pri uporabi imatiniba pa 12%.

Študija 2

Pri bolnikih, ki so bili odporni na imatinib ali ga niso prenašali (to je pri bolnikih, pri katerih se je med zdravljenjem z imatinibom pojavila znatnejša toksičnost, ki je preprečila nadaljnje zdravljenje), je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija.

Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 387 bolnikov (288 rezistentnih in 99 intolerantnih). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 61 mesecev. Večina bolnikov (53%) se je pred tem več kot 3 leta zdravila z imatinibom. Bolniki z največjo rezistenco (72%) so prejeli > 600 mg imatiniba. Razen z imatinibom se je 35% bolnikov predhodno zdravilo tudi s citotoksično kemoterapijo, 65% bolnikov z interferonom, pri 10% bolnikov pa je bila predhodno

opravljena presaditev krvotvornih matičnih celic. Pri 38% bolnikov so bile v izhodišču prisotne mutacije, povezane z odpornostjo na imatinib. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 24 mesecev, pri 51% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11. Dober citogenetski odziv je bil dosežen pri 55% bolnikov, ki so bili odporni na imatinib, in 82% bolnikov, ki zdravljenja z imatinibom niso prenašali. Pri spremljanju, ki je trajalo najmanj 24 mesecev, je do napredovanja bolezni prišlo pri 21 od 240 bolnikov, pri katerih je bil dosežen dober citogenetski odziv. Pri teh 21 bolnikih srednji čas trajanja dobrega citogenetskega odziva ni bil dosežen.

Na osnovi Kaplan Meierjeve ocene se je dober citogenetski odziv 1 leto ohranil pri 95% bolnikov (95% interval zaupanja: [92%-98%]). Dober citogenetski odziv se je 2 leti ohranil pri 88% bolnikov (95% interval zaupanja: [83%-93%]). Popoln citogenetski odziv se je 1 leto ohranil pri 97% bolnikov (95% interval zaupanja: [94% - 99%]), 2 leti pa pri 90% bolnikov (95% interval zaupanja: [86% - 95%]). Pri uporabi dasatiniba je bil dober citogenetski odziv dosežen pri 42% bolnikov, odpornih na imatinib, pri katerih dober citogenetski odziv na zdravljenje z imatinibom (n = 188) ni bil dosežen.

Pri 38% bolnikov, vključenih v to študijo, je bilo ugotovljenih 45 različnih mutacij BCR-ABL. Popoln hematološki odziv ali dober citogenetski odziv je bil dosežen pri bolnikih, pri katerih so bile prisotne različne mutacije BCR-ABL, povezane z odpornostjo na imatinib, razen mutacije T315I. Po 2 letih so bili deleži dobrega citološkega odziva podobni ne glede na to, če je bila v izhodišču prisotna katera koli mutacija BCR-ABL, P-loop mutacija ali pa mutacija ni bila prisotna (63%, 61% oziroma 62%).

Pri na imatinib odpornih bolnikih je bil ocenjen delež preživetja brez progresije bolezni po 1 letu 88% (95% interval zaupanja: [84% - 92%]), po 2 letih pa 75% (95% interval zaupanja: [69%-81%]). Pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali, je bil ocenjen delež preživetja brez progresije bolezni po 1 letu 98% (95% interval zaupanja: [95% - 100%]), po 2 letih pa 94% (95% interval zaupanja: [88%-99%]).

Delež dobrega molekularnega odziva po 24 mesecih je bil 45% (35% pri bolnikih, odpornih na imatinib, in 74% pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali).

KML v obdobju pospešenega poteka

Pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali ali so bili nanj odporni, je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 174 bolnikov (161 rezistentnih in 13 intolerantnih na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 82 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 14 mesecev, pri 31% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (ovrednoten pri 41 bolnikih s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 46%. Nadaljnji rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11.

KML v obdobju mieloblastne preobrazbe

Pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali ali so bili nanj odporni, je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 109 bolnikov (99 rezistentnih in 10 intolerantnih na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 48 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 3,5 mesece, pri 12% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (ovrednoten pri 19 bolnikih s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 68%. Nadaljnji rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11.

KML v obdobju limfoblastne preobrazbe in Ph+ ALL

Pri bolnikih s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe ali s Ph+ ALL, ki imatiniba niso prenašali ali pa so bili na predhodno zdravljenje z imatinibom odporni, je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 48 bolnikov s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe (42 rezistentnih in 6 intolerantnih na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 28 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 3 mesece, pri 2% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (vseh 22 zdravljenih bolnikov s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 50%. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo tudi

46 bolnikov s Ph+ ALL (44 rezistentnih in 2 intolerantna na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 18 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 3 mesece, pri 7% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (vseh 25 zdravljenih bolnikov s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 52%. Nadaljnji rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11. Izpostaviti velja, da je bil dober hematološki odziv dosežen hitro (pri bolnikih s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe večinoma v 35 dneh po prejemu prvega odmerka dasatiniba, pri bolnikih s Ph+ ALL pa v 55 dneh).

Preglednica 11: Učinkovitost zdravila SPRYCEL v enoskupinskih ("single-arm") kliničnih preskušanjih II. faze^a

	Kronično obdobje (n = 387)	Obdobje pospešenega poteka (n = 174)	Obdobje mieloblastne preobrazbe (n = 109)	Obdobje limfoblastne preobrazbe (n = 48)	Ph+ ALL (n = 46)
Delež hematološkega odziva^b (%)					
Dober hematološki odziv (95% IZ)	n/a	64% (57 - 72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
Popoln hematološki odziv (95% IZ)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
Brez znakov levkemije (95% IZ)	n/a	14% (10 - 21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Trajanje dobrega hematološkega odziva (%; Kaplan-Meierjeva ocena)					
1 leto	n/a	79% (71 - 87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 leti	n/a	60% (50 - 70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Citogenetski odziv^c (%)					
Dober citogenetski odziv (95% IZ)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
Popoln citogenetski odziv (95% IZ)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Preživetje (%; Kaplan-Meierjeva ocena)					
Brez progresije					
1 leto	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 leti	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Skupno					
1 leto	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 leti	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Podatki, predstavljeni v tej preglednici, izhajajo iz študij z uporabo začetnega odmerka 70 mg dvakrat na dan. Za priporočene začetne odmerke glejte poglavje 4.2.

^a Številke v krepkem tisku so rezultati primarnih opazovanih dogodkov.

^b Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi potrjeni po 4 tednih): Dober hematološki odziv (MaHR) = popoln hematološki odziv (CHR) + brez znakov levkemije (NEL).

Popoln hematološki odziv (KML v kroničnem obdobju): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, trombociti $< 450.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.

Popoln hematološki odziv (KML v napredovalem obdobju/Ph+ ALL): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, absolutno število nevtrofilcev $\geq 1.000/\text{mm}^3$, trombociti $\geq 100.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti v kostnem mozgu $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.

Brez znakov levkemije: isti kriteriji kot za popoln hematološki odziv, vendar absolutno število nevtrofilcev $\geq 500/\text{mm}^3$ in $< 1.000/\text{mm}^3$ in/ali trombocitov $\geq 20.000/\text{mm}^3$ in $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c Kriteriji citogenetskega odziva: popolni (0% Ph+ metafaze) ali delni (> 0% - 35%). Dober citogenetski odziv (0% - 35%) je kombinacija obeh, popolnega in delnega odziva.

n/a = ni pomembno; IZ = interval zaupanja

Izid presaditve kostnega mozga po zdravljenju z dasatinibom ni bil popolnoma ovrednoten.

Klinične študije III. faze pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, obdobju pospešenega poteka ali mieloplastne preobrazbe in pri bolnikih s Ph+ ALL, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali

Izvedeni sta bili dve randomizirani, odprti študiji, ki sta vrednotili učinkovitost uporabe dasatiniba enkrat na dan v primerjavi z uporabo dasatiniba dvakrat na dan. Rezultati, navedeni v nadaljevanju, temeljijo na najmanj 2-letnem in 7-letnem obdobju spremljanja bolnikov po uvedbi zdravljenja z dasatinibom.

Študija 1

V študiji KML v kroničnem obdobju je bil primarni opazovani dogodek dober citogenetski odziv pri bolnikih z odpornostjo na imatinib. Glavni sekundarni opazovani dogodek je bil dober citogenetski odziv glede na skupni dnevni odmerek pri bolnikih z odpornostjo na imatinib. Drugi sekundarni opazovani dogodki so vključevali trajanje dobrega citogenetskega odziva, preživetje brez progresije bolezni (PFS – “progression-free survival”) in skupno preživetje. Na dasatinib v odmerku 100 mg enkrat na dan, 140 mg enkrat na dan, 50 mg dvakrat na dan ali 70 mg dvakrat na dan je bilo skupaj randomiziranih 670 bolnikov, od katerih jih je bilo 497 odpornih na imatinib. Srednja vrednost trajanja zdravljenja vseh bolnikov, ki so se zdravili z najmanj 5-letnim obdobjem spremljanja (n=205), je bila 59 mesecev (razpon 28-66 mesecev). Srednja vrednost trajanja zdravljenja vseh bolnikov pri 7-letnem obdobju spremljanja je bila 29,8 meseca (razpon < 1-92,9 meseca).

Učinkovitost je bila dosežena v vseh skupinah bolnikov, ki so prejeli dasatinib. Pri režimu odmerjanja enkrat na dan je bila učinkovitost pri primarnem opazovanem dogodku primerljiva (enakovredna) z učinkovitostjo pri režimu odmerjanja dvakrat na dan (razlika pri dobrem citogenetskem odzivu 1,9%; 95% interval zaupanja [-6,8% - 10,6%]), vendar pa je bil režim odmerjanja 100 mg enkrat na dan povezan z boljšo varnostjo in prenašanjem. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 12 in preglednici 13.

Preglednica 12: Učinkovitost zdravila SPRYCEL v študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka: bolniki s KML v kroničnem obdobju, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali (rezultati po 2 letih)^a

Vsi bolniki	n=167
Bolniki, odporni na imatinib	n=124
Delež hematološkega odziva^b (%) (95% IZ)	
Popoln hematološki odziv (CHR)	92% (86-95)
Citogenetski odziv^c (%) (95% IZ)	
Pomemben citogenetski odziv (MCyR)	
Vsi bolniki	63% (56-71)
Bolniki, odporni na imatinib	59% (50-68)
Popoln citogenetski odziv (CCyR)	
Vsi bolniki	50% (42-58)
Bolniki, odporni na imatinib	44% (35-53)
Dober molekularni odziv pri bolnikih, ki so dosegli CCyR^d (%) (95% IZ)	
Vsi bolniki	69% (58-79)
Bolniki, odporni na imatinib	72% (58-83)

^a Rezultati pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan.

- ^b Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi potrjeni po 4 tednih): Popoln hematološki odziv (CHR) (KML v kroničnem obdobju): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, trombociti $< 450.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.
- ^c Kriteriji citogenetskega odziva: popolni (0% Ph+ metafaze) ali delni ($> 0\%$ –35%). Dober citogenetski odziv (0%–35%) je kombinacija obeh, popolnega in delnega odziva.
- ^d Kriteriji dobrega molekularnega odziva: definiran z vrednostjo prepisa BCR-ABL/kontrola $\leq 0,1\%$ pri kvantitativni polimerazni verižni reakciji v realnem času (RQ-PCR) v vzorcu periferne krvi.

Preglednica 13: Dolgoročna učinkovitost zdravila SPRYCEL v študiji 3. faze za določitev optimalnega odmerka: bolniki s KML v kroničnem obdobju, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali^a

	Minimalno obdobje spremljanja			
	1 leto	2 leti	5 let	7 let
Dober molekularni odziv				
Vsi bolniki	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Bolniki, odporni na imatinib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Bolniki, ki imatiniba niso prenašali	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Preživetje brez napredovanja bolezni^b				
Vsi bolniki	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Bolniki, odporni na imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Bolniki, ki imatiniba niso prenašali	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Celokupno preživetje				
Vsi bolniki	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Bolniki, odporni na imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Bolniki, ki imatiniba niso prenašali	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Rezultati pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan.

^b Napredovanje bolezni je bilo opredeljeno kot naraščanje števila belih krvnih celic, izguba CHR ali MCyR, povečanje Ph+ metafaz za $\geq 30\%$, potrjena AP/BP bolezen ali smrt. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo analizirano po principu vseh vključenih bolnikov ("intent-to-treat"), bolnike pa so spremljali do pojava dogodkov, vključno s kasnejšim zdravljenjem.

Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene se je dober citogenetski odziv ohranil 18 mesecev pri 93% bolnikov (95% IZ: [88% - 98%]), ki so dasatinib prejeli v odmerku 100 mg enkrat na dan.

Učinkovitost je bila ovrednotena tudi pri bolnikih, ki niso prenašali imatiniba. V tej skupini bolnikov je bil dober citogenetski odziv dosežen pri 77% bolnikov, popoln citogenetski odziv pa pri 67% bolnikov, ki so zdravilo prejeli v odmerku 100 mg enkrat na dan.

Študija 2

V študiji KML v napredovalem obdobju in Ph+ ALL je bil primarni opazovani dogodek dober hematološki odziv. Na dasatinib v odmerku 140 mg enkrat na dan ali 70 mg dvakrat na dan je bilo skupaj randomiziranih 611 bolnikov. Zdravljenje je v povprečju trajalo približno 6 mesecev (razpon od 0,03 do 31 mesecev).

Pri primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti se je izkazalo, da je učinkovitost režima zdravljenja enkrat na dan primerljiva (enakovredna) z režimom zdravljenja dvakrat na dan (razlika v dobrem hematološkem odzivu 0,8%; 95% interval zaupanja [-7,1% - 8,7%]), vendar pa je bil režim odmerjanja 140 mg enkrat na dan povezan z boljšo varnostjo in prenašanjem.

Deleži odziva so predstavljeni v preglednici 14.

Preglednica 14: Učinkovitost zdravila SPRYCEL v študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka: KML v napredovalem obdobju in Ph+ ALL (rezultati po 2 letih)^a

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

^a Rezultati pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

^b Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi potrjeni po 4 tednih): Dober hematološki odziv (MaHR) = popoln hematološki odziv (CHR) + brez znakov levkemije (NEL).

Popoln hematološki odziv (CHR): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, absolutno število nevtrofilcev $\geq 1.000/\text{mm}^3$, trombociti $\geq 100.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti v kostnem mozgu $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.

Brez znakov levkemije (NEL): isti kriteriji kot za popoln hematološki odziv (CHR), vendar absolutno število nevtrofilcev $\geq 500/\text{mm}^3$ in $< 1.000/\text{mm}^3$ ali trombocitov $\geq 20.000/\text{mm}^3$ in $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c Pomemben citogenetski odziv (MCyR) je kombinacija popolnega (0% Ph+ metafaze) in delnega ($> 0\%$ -35%) odziva. IZ = interval zaupanja.

Pri bolnikih s KML v obdobju pospešenega poteka, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva in srednja vrednost celokupnega preživetja nista bili doseženi, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni pa je znašala 25 mesecev.

Pri bolnikih s KML v obdobju mieloblastne preobrazbe, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, je srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva znašala 8 mesecev, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni 4 mesece, srednja vrednost celokupnega preživetja pa 8 mesecev. Pri bolnikih s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, je srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva znašala 5 mesecev, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni 5 mesecev, srednja vrednost celokupnega preživetja pa 11 mesecev.

Pri bolnikih s Ph+ ALL, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, je srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva znašala 5 mesecev, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni 4 mesece, srednja vrednost celokupnega preživetja pa 7 mesecev.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki s KML

Od 130 bolnikov s KML v kroničnem obdobju (KML-KO), ki so se zdravili v dveh pediatričnih študijah, odprtem, nerandomiziranem preskušanju I. faze za določitev odmerka in odprtem, nerandomiziranem preskušanju II. faze, je 84 bolnikov (izključno iz preskušanja II. faze) imelo na novo diagnosticirano KML-KO, 46 bolnikov (17 iz preskušanja I. faze in 29 iz preskušanja II. faze) pa se na predhodno zdravljenje z imatinibom ni odzvalo ali pa ga niso prenašali. Sedemindvetdeset od 130 pediatričnih bolnikov s KML-KO se je zdravilo z zdravilom SPRYCEL v obliki tablet v odmerku $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ enkrat na dan (največji odmerek 100 mg enkrat na dan pri bolnikih z veliko telesno površino). Bolnike so zdravili do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti.

Ključni opazovani dogodki učinkovitosti so: popoln citogenetski odziv (CCyR - complete cytogenetic response), pomemben citogenetski odziv (MCyR - major cytogenetic response) in pomemben molekularni odziv (MMR - major molecular response). Rezultati so prikazani v preglednici 15.

**Preglednica 15: Učinkovitost zdravila SPRYCEL pri pediatričnih bolnikih s KML-KO
Kumulativni odziv glede na čas po najmanjšem obdobju spremljanja**

	3 mesece	6 mesecev	12 mesecev	24 mesecev
CCyR (95% IZ)				
Na novo diagnosticirana (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)
Predhodno 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% IZ)				
Na novo diagnosticirana (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)
Predhodno 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% IZ)				
Na novo diagnosticirana (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)
Predhodno 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 Bolniki iz pediatričnih študij II. faze z na novo diagnosticirano KML-KO so zdravilo prejeli peroralno v obliki tablete

^b Bolniki iz pediatričnih študij I. faze in II. faze s KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali so zdravilo prejeli peroralno v obliki tablete

V pediatrični študiji I. faze je po najmanj 7 letih spremljanja pri 17 bolnikih s KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, mediana trajanja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) znašala 53,6 meseca, delež celokupnega preživetja (OS) pa 82,4%.

V pediatrični študiji II. faze pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo v obliki tablet, je ocenjeni delež 24-mesečnega preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) pri 51 bolnikih z na novo diagnosticirano KML-KO znašal 94,0% (82,6; 98,0), pri 29 bolnikih s KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali pa 81,7% (61,4; 92,0). Po 24 mesecih spremljanja je delež celokupnega preživetja (OS) pri bolnikih z na novo diagnosticirano boleznijo znašal 100%, pri bolnikih, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali pa 96,6%.

V pediatrični študiji II. faze je pri 1 bolniku z na novo diagnosticirano boleznijo in 2 bolnikih, ki se na zdravljenje z imatinibom nista odzvala ali ga nista prenašala, KML napredovala v blastno preobrazbo.

Vključenih je bilo 33 pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano KML-KO, ki so prejeli zdravilo SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo v odmerku 72 mg/m². Ta odmerek predstavlja 30% manjšo izpostavljenost v primerjavi s priporočenim odmerkom (glejte poglavje 5.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo). Pri teh bolnikih so bile vrednosti

CCyR in MMR po 12 mesecih naslednje: CCyR: 87,9% [95% IZ: (71,8-96,6)] in MMR: 45,5% [95% IZ: (28,1-63,6)].

Pri pediatričnih bolnikih s KML-KO, ki so se zdravili z dasatinibom, in so bili predhodno izpostavljeni imatinibu, so ob koncu zdravljenja odkrili naslednje mutacije: T315A, E255K in F317L. Vendar pa so pred zdravljenjem odkrili tudi E255K in F317L. Pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML-KO ob koncu zdravljenja mutacij niso odkrili.

Pediatrični bolniki z ALL

Učinkovitost zdravila SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo so vrednotili v ključni študiji pri pediatričnih bolnikih, starejših od enega leta, z na novo diagnosticirano Ph+ ALL.

V tej multicentrični, historično nadzorovani študiji II. faze uporabe dasatiniba kot dodatka k standardni kemoterapiji je 106 pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano Ph+ ALL, od katerih so 104 bolniki imeli potrjeno Ph+ ALL, prejelo dasatinib v dnevnem odmerku 60 mg/m² po režimu neprekinjenega odmerjanja do 24 mesecev v kombinaciji s kemoterapijo. Dvainosemdeset bolnikov je prejelo dasatinib le v obliki tablet, 24 bolnikov je dasatinib vsaj enkrat prejelo v obliki praška za peroralno suspenzijo, 8 od teh pa je dasatinib prejelo le v obliki praška za peroralno suspenzijo. Režim osnovne kemoterapije je bil enak kot v preskušanju AIEOP-BFM ALL 2000 (standardni protokol kemoterapije z več kemoterapevtiki). Ključni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo 3-letno preživetje brez dogodkov (EFS), katerega delež je znašal 65,5% (55,5; 73,7).

Tudi v študiji 2 je negativni delež minimalne rezidualne bolezni (MRD - minimal residual disease), ocenjen s preureditvijo Ig/TCR do konca konsolidacije pri vseh zdravljenih bolnikih znašal 71,7%. Če ta delež temeljimo na 85 bolnikih z ovrednotenimi ocenami Ig/TCR, ocena znaša 89,4%. Negativni delež MRD, merjen s pretočno citometrijo, je na koncu indukcije znašal 66,0%, na koncu konsolidacije pa 84,0%.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti dasatiniba so bile ovrednotene pri 229 zdravih odraslih osebah in 84 bolnikih.

Absorpcija

Pri bolnikih je absorpcija dasatiniba po peroralnem dajanju hitra. Največje koncentracije so dosežene v 0,5 do 3 urah. Po peroralnem dajanju se srednja izpostavljenost (AUC_T) povečuje približno sorazmerno s povečevanjem odmerka v razponu odmerkov od 25 mg do 120 mg dvakrat na dan. Celotna srednja končna razpolovna doba dasatiniba je pri bolnikih približno 5 do 6 ur.

Podatki pri zdravih osebah, ki so prejele enkratno 100 mg odmerek dasatiniba 30 minut po obroku z visoko vsebnostjo maščob, kažejo, da se je srednja vrednost AUC povečala za 14%. Zaužitje obroka z nizko vsebnostjo maščob 30 minut pred prejemom dasatiniba je posledično povečalo srednjo vrednost AUC za 21%. Opaženi vpliv hrane ne predstavlja klinično pomembnih sprememb pri izpostavljenosti. Variabilnost izpostavljenosti dasatinibu je večja pri uporabi zdravila na tešče (KV 47 %) v primerjavi z uporabo zdravila skupaj z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (KV 39 %) in obrokom z visoko vsebnostjo maščob (KV 32 %).

Na osnovi podatkov populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih je bilo ocenjeno, da je variabilnost izpostavljenosti dasatinibu predvsem posledica variabilnosti med različnimi situacijami (inter-occasion variability) biološke uporabnosti (KV 44 %) in le v manjši meri variabilnosti biološke uporabnosti in variabilnosti očistka med posameznimi bolniki (KV 30 % oziroma KV 32 %). Pričakuje se, da naključna variabilnost med različnimi situacijami v primeru izpostavljenosti ne vpliva na kumulativno izpostavljenost in učinkovitost ali varnost.

Porazdelitev

Dasatinib ima pri bolnikih velik navidezni volumen porazdelitve (2.505 l), koeficient variacije (KV% 93%), kar kaže na ekstenzivno porazdelitev zdravila v ekstravaskularni prostor. Na osnovi *in vitro*

preskušanj je bilo ugotovljeno, da je pri klinično pomembnih koncentracijah dasatiniba vezava na plazemske proteine približno 96%.

Biotransformacija

Presnova dasatiniba je pri človeku obširna. Pri nastanku presnovkov so vključeni številni encimi. Pri zdravih osebah, ki so prejele s [¹⁴C] označeni dasatinib v odmerku 100 mg, je nespremenjeni dasatinib predstavljal 29% cirkulirajoče radioaktivnosti v plazmi. Plazemska koncentracija in izmerjena aktivnost *in vitro* kažeta na majhno verjetnost, da bi lahko presnovki dasatiniba imeli pomembnejšo vlogo pri opazovanih farmakoloških učinkih zdravila. CYP3A4 je glavni encim, ki je odgovoren za presnovo dasatiniba.

Izločanje

Srednji končni razpolovni čas dasatiniba znaša 3 ure do 5 ur. Srednji navidezni peroralni očistek znaša 363,8 l/uro (KV% 81,3%).

Izločanje v glavnem poteka z blatom, večinoma v obliki presnovkov. Po enem samem peroralnem odmerku s [¹⁴C] označenega dasatiniba se je približno 89% odmerka izločilo v 10 dneh. 4% radioaktivnosti so zasledili v urinu, 85% pa v blatu. Nespremenjeni dasatinib predstavlja 0,1% z urinom izločenega odmerka in 19% z blatom izločenega odmerka; preostali del odmerka predstavljajo presnovki.

Okvara jeter in ledvic

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko enkratnega odmerka dasatiniba so ovrednotili pri osmih osebah z zmerno okvaro jeter, ki so prejele 50 mg odmerka, in petih osebah s hudo okvaro jeter, ki so prejele 20 mg odmerka, in jo primerjali s primerljivimi zdravimi osebami, ki so prejele 70 mg odmerka dasatiniba. V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter sta bili pri osebah z zmerno okvaro jeter srednji vrednosti C_{max} in AUC dasatiniba, prilagojeni na 70 mg odmerka dasatiniba, manjši, in sicer C_{max} za 47%, AUC pa za 8%. Srednji vrednosti C_{max} in AUC, prilagojeni na 70 mg odmerka dasatiniba, sta bili v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter manjši tudi pri osebah s hudo okvaro jeter, in sicer C_{max} za 43%, AUC pa za 28% (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Izločanje dasatiniba in njegovih presnovkov preko ledvic je minimalno.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko dasatiniba so ovrednotili pri 104 pediatričnih bolnikih z levkemijo ali s solidnimi tumorji (72 jih je prejelo zdravilo v obliki tablete, 32 pa v obliki praška za peroralno suspenzijo).

V pediatrični farmakokinetični študiji je bila izpostavljenost dasatinibu (C_{avg} , C_{min} in C_{max}), normalizirana glede na odmerka, pri 21 bolnikih s KO-KML videti podobna kot pri 16 bolnikih s Ph+ ALL.

Farmakokinetiko dasatiniba v obliki tablete so ovrednotili pri 72 pediatričnih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno levkemijo ali solidnimi tumorji pri peroralnih odmerkih v razponu od 60 do 120 mg/m² enkrat na dan in od 50 do 110 mg/m² dvakrat na dan. Združeni podatki iz obeh študij kažejo, da se dasatinib hitro absorbira. Srednja vrednost T_{max} je bila opažena med 0,5 in 6 urami, srednji razpolovni čas pa se je gibal v razponu od 2 do 5 ur pri vseh odmerkih in starostnih skupinah. Farmakokinetika dasatiniba je pokazala sorazmernost z od odmerka odvisnim povečanjem izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih. Pri otrocih in mladostnikih ni bilo pomembne razlike v farmakokinetiki dasatiniba. Kaže, da so geometrijske srednje, na odmerka normalizirane vrednosti C_{max} , AUC (0-T) in AUC (INF) pri otrocih in mladostnikih pri različnih velikostih odmerka podobne. Simulacija na osnovi modeliranja populacijske farmakokinetike (PPK) kaže, da se s priporočenim odmerjanjem na osnovi telesne mase, opisanim za tableto v poglavju 4.2, lahko pričakuje podobno izpostavljenost kot pri uporabi tablete v odmerku 60 mg/m². Te podatke je treba upoštevati, če bolniki preidejo z zdravljenja s tabletami na zdravljenje s peroralno suspenzijo ali obratno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil dasatiniba je bil ovrednoten z vrsto *in vitro* ter *in vivo* študij na miših, podganah, opicah in kuncih.

Do primarne toksičnosti je prišlo v gastrointestinalnem, hematopoetskem in limfoidnem sistemu. Pri podganah in opicah je bila gastrointestinalna toksičnost omejena z odmerkom; črevo je bilo konsistentno ciljni organ. Pri podganah so minimalno do blago zmanjšane eritrocitne parametre spremljale spremembe v kostnem mozgu; podobne spremembe so se z manjšo pojavnostjo pojavile tudi pri opicah. Pri podganah se je limfoidna toksičnost kazala z izginjanjem limfatičnega tkiva bezgavk, vranice in timusa ter zmanjšano težo limfatičnih organov. Spremembe v gastrointestinalnem, hematopoetskem in limfoidnem sistemu so bile po prekinitvi dajanja zdravila reverzibilne.

Pri opicah, ki so zdravilo prejemale do 9 mesecev, so bile spremembe v ledvicah omejene na mineralizacijo. Pri opicah so pri akutni študiji z enim peroralnim odmerkom opazili kožne krvavitve, vendar pa pri študijah s ponavljajočimi se odmerki kožnih krvavitev pri opicah ali podganah niso opazili. Pri podganah je dasatinib *in vitro* zaviral agregacijo trombocitov ter *in vivo* podaljšal čas krvavitve iz kutikule kremplja, vendar pa ni povzročil spontanih krvavitev.

Aktivnost dasatiniba pri hERG testih in testih na Purkynjevih vlaknih *in vitro* kaže na možnost podaljšanja repolarizacije ventriklov (QT interval), vendar pa *in vivo* pri študiji z enkratnim odmerkom na zavestnih opicah niso opazili sprememb QT intervala ali oblike zobcev na elektrokardiogramu.

Pri *in vitro* testih na bakterijskih celicah (Amesov test) dasatinib ni deloval mutageno in tudi ni bil genotoksičen pri *in vivo* študiji s podganjimi mikronukleusi. *In vitro* na delečih se ovarijskih celicah kitajskega hrčka je dasatinib deloval klastogeno.

V klasični študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah dasatinib ni vplival na plodnost samcev ali samic, je pa povzročal smrtnost zarodkov pri odmerkih, ki so bili podobni izpostavljenosti pri človeku. Prav tako je dasatinib pri študijah embriofetalnega razvoja pri podganah povzročal smrtnost zarodkov in s tem povezano manjše število mladičev. Pri podganah in kuncih so zasledili tudi spremembe na skeletu plodov. Ti učinki so se pojavili pri odmerkih, ki niso bili toksični za mater, kar kaže, da je dasatinib selektivno toksičen v obdobju reprodukcije, in sicer v obdobju od vgnežditve do zaključka organogeneze.

Pri miših je dasatinib povzročil imunosupresijo, ki je bila odvisna od odmerka in se je lahko učinkovito nadzirala z zmanjšanjem odmerka in/ali spremembo odmerne sheme. Pri *in vitro* testu "neutral red uptake phototoxicity" na mišjih fibroblastih je imel dasatinib fototoksični potencial. Ocenjeno je bilo, da dasatinib *in vivo*, po enkratnem peroralnem odmerku, ki so ga prejele samice brezdlakavih miši, ni bil fototoksičen. Izpostavljenost je ustrezala do 3-kratni izpostavljenosti človeka po prejetju priporočenega terapevtskega odmerka (na osnovi AUC).

V študiji kancerogenosti, ki je trajala dve leti, so podgane prejemale dnevne peroralne odmerke 0,3 mg/kg, 1 mg/kg in 3 mg/kg. Pri uporabi največjega odmerka je bil nivo plazemske izpostavljenosti (AUC) ekvivalenten izpostavljenosti pri človeku pri uporabi priporočenih začetnih odmerkov od 100 mg do 140 mg na dan. Opazili so statistično značilno povečanje v skupni pojavnosti ploščatoceličnega karcinoma in papiloma maternice in materničnega vratu pri samicah, ki so prejemale velike odmerke in adenoma prostate pri samcih, ki so prejeli majhne odmerke. Pomen ugotovitev študije kancerogenosti pri podganah za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg in SPRYCEL 70 mg filmsko obložene tablete

Alu/alu pretisni omoti (koledarski pretisni omoti ali perforirani enoodmerni pretisni omoti).
Plastenka HDPE z za otroke varno polipropilensko zaporko.

Škatla s 56 filmsko obloženimi tabletami v 4 koledarskih pretisnih omotih. En pretisni omot vsebuje 14 filmsko obloženih tablet.

Škatla s 60 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih, enoodmernih pretisnih omotih.

Škatla z eno plastenko s 60 filmsko obloženimi tabletami.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 100 mg in SPRYCEL 140 mg filmsko obložene tablete

Alu/Alu pretisni omoti (perforirani enoodmerni pretisni omoti).
Plastenka HDPE z za otroke varno polipropilensko zaporko.

Škatla s 30 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih, enoodmernih pretisnih omotih.

Škatla z eno plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanjem z zdravilom

Filmsko obložene tablete so sestavljene iz jedra, ki je obdano s filmsko oblogo. Slednja zdravstveno osebje varuje pred stikom z učinkovino, vendar pa je kljub temu pri rokovanju s tabletami priporočljiva uporaba rokavic iz lateksa ali nitrila za ustrezno odstranjevanje v primeru zdrobitve ali poškodbe tablete, da se tveganje za izpostavljenost kože kar najbolj zmanjša.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SPRYCEL 20 mg filmsko obložene tablete
EU/1/06/363/004
EU/1/06/363/007
EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg filmsko obložene tablete
EU/1/06/363/005
EU/1/06/363/008
EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg filmsko obložene tablete
EU/1/06/363/006
EU/1/06/363/009
EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg filmsko obložene tablete
EU/1/06/363/013
EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg filmsko obložene tablete
EU/1/06/363/011
EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg filmsko obložene tablete
EU/1/06/363/015
EU/1/06/363/014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. november 2006
Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena platenka praška za peroralno suspenzijo vsebuje 990 mg dasatiniba (v obliki monohidrata). Po rekonstituciji ena platenka vsebuje 99 ml peroralne suspenzije. En ml peroralne suspenzije vsebuje 10 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml peroralne suspenzije vsebuje približno 291 mg saharoze, 2,1 mg natrija, 0,25 mg natrijevega benzoata, 0,25 mg benzojske kisline, 0,017 mg benzilalkohola in < 10 ppm žveplovega dioksida (E220).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo
Bel do sivobel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SPRYCEL je indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov:

- z na novo diagnosticirano kronično mieloično levkemijo (KML) s prisotnostjo kromosoma Philadelphia (Ph+) v kroničnem obdobju (Ph+ KML-KO) ali s Ph+ KML-KO, ki se na predhodno zdravljenje, vključno z imatinibom, ni odzvala ali pa bolniki zdravljenja niso prenašali.
- z na novo diagnosticirano Ph+ akutno limfoblastno anemijo (ALL) v kombinaciji s kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolnikov z levkemijo.

Odmerjanje

Odmerjanje temelji na telesni masi (glejte preglednico 1). Dasatinib se uporablja peroralno enkrat na dan v obliki SPRYCEL praška za peroralno suspenzijo ali SPRYCEL filmsko obloženih tablet (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila SPRYCEL filmsko obložene tablete). Odmerek je treba preračunati vsake 3 mesece na osnovi spremembe telesne mase, po potrebi pa tudi pogosteje. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, uporaba tablet ni priporočljiva; pri teh bolnikih je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo. Priporoča se povečanje ali zmanjšanje odmerka na osnovi odziva in prenašanja zdravila pri vsakem posameznem bolniku. Pri otrocih, mlajših od 1 leta, ni izkušenj z zdravljenjem z zdravilom SPRYCEL.

Zdravilo SPRYCEL filmsko obložene tablete in SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo nista bioekvivalentni. Pri bolnikih, ki lahko pogoltnjejo tablete, in želijo preiti z zdravljenja z zdravilom SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo na zdravljenje z zdravilom SPRYCEL v obliki tablet ali pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, in želijo preiti z zdravljenja s tabletami na zdravljenje s peroralno suspenzijo, se zdravljenje lahko zamenja, vendar pa je pri tem treba upoštevati ustrezna priporočila za odmerjanje posamezne farmacevtske oblike.

Priporočeni začetni dnevni odmerek zdravila SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo za pediatrične bolnike s Ph+ KML-KO ali Ph+ ALL in odrasle bolnike s Ph+ KML-KO, ki ne morejo pogoltniti tablet, je prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1: Odmerjanje zdravila SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo pri bolnikih s Ph+ KML-KO in pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL (10 mg/ml suspenzije po rekonstituciji)

Telesna masa (kg)	Dnevni odmerek ml (mg)
5 do manj kot 10 kg	4 ml (40 mg)
10 do manj kot 20 kg	6 ml (60 mg)
20 do manj kot 30 kg	9 ml (90 mg)
30 do manj kot 45 kg	10,5 ml (105 mg)
najmanj 45 kg	12 ml (120 mg)

Odmerek za uporabo praška za peroralno suspenzijo pri odraslih bolnikih s KML v obdobju pospešenega poteka, mieloblastne ali limfoblastne preobrazbe (napredovalo obdobje) in bolnikih s Ph+ ALL ni bil določen.

Trajanje zdravljenja

V kliničnih študijah je zdravljenje z zdravilom SPRYCEL pri odraslih bolnikih s Ph+ KML-KO, s KML v obdobju pospešenega poteka, obdobju mieloblastne ali limfoblastne preobrazbe (napredovalo obdobje), ali s Ph+ ALL in pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO trajalo, dokler bolezen ni napredovala oziroma dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Učinek prekinitve zdravljenja po dosegu citogenetskega ali molekularnega odziva [vključno s popolnim citogenetskim odzivom (CCyR), dobrim molekularnim odzivom (MMR) in MR4.5] na dolgoročni izid bolezni ni bil raziskan.

V kliničnih študijah je zdravljenje z zdravilom SPRYCEL pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL trajalo neprekinjeno, dodano je bilo k zaporednim blokom osnovne kemoterapije, zdravljenje pa je trajalo največ dve leti. Pri bolnikih z naknadno presaditvijo krvotvornih matičnih celic se zdravilo SPRYCEL lahko uporablja še dodatno leto po presaditvi.

Za doseg priporočenega odmerka je zdravilo SPRYCEL na voljo v obliki 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg in 140 mg filmsko obloženih tablet in v obliki praška za peroralno suspenzijo (10 mg/ml suspenzije po rekonstituciji). Odmerek je treba povečati ali zmanjšati v skladu z bolnikovim odzivom na zdravljenje in prenašanjem zdravila.

Povečevanje odmerka

Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO, ki zdravljenje prenašajo, vendar pa v priporočenih časovnih točkah glede na trenutne smernice zdravljenja ne dosežejo hematološkega, citogenetskega in molekularnega odziva, priporočamo naslednja povečanja odmerka, ki so prikazana v preglednici 2.

Preglednica 2: Povečevanje odmerka pri bolnikih s Ph+ KML-KO

Prašek za peroralno suspenzijo	Odmerek (največji odmerek na dan)	
	Začetni odmerek	Povečanje
	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)

Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL povečevanje odmerka ni priporočljivo, saj se pri teh bolnikih zdravilo SPRYCEL uporablja v kombinaciji s kemoterapijo.

Prilagoditev odmerka glede na neželene učinke

Mielosupresija

V kliničnih študijah so mielosupresijo nadzirali s prekinitvijo zdravljenja, z zmanjšanjem odmerka ali izključitvijo iz študijskega zdravljenja. Bolniki so po potrebi prejeli transfuzijo trombocitov ali eritrocitov. Bolniki z rezistentno mielosupresijo so prejeli hematopoetski rastni faktor.

Smernice za prilagoditev odmerka pri pediatričnih bolnikih s KML KO so povzete v preglednici 3.

Smernice za pediatrične bolnike s Ph+ ALL, ki se zdravijo v kombinaciji s kemoterapijo, so navedene v ločenem odstavku, ki sledi preglednici.

Preglednica 3: Prilagoditve odmerka v primeru pojava nevtropenije ali trombocitopenije pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO

	Odmerek (največji odmerek na dan)		
	Običajni začetni odmerek	Odmerek, zmanjšan za eno stopnjo	Odmerek, zmanjšan za dve stopnji
1. Če citopenija traja več kot 3 tedne, preverite, če je citopenija povezana z levkemijo (aspiracija ali biopsija kostnega mozga).	Prašek za peroralno suspenzijo	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)
		6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)
		9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)
2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in trombocitov $\geq 75 \times 10^9/l$ in nato ponovno uvedite zdravljenje z običajnim začetnim odmerkom ali zmanjšanim odmerkom.		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)
			8 ml (80 mg)
3. Če se citopenija ponovi, ponovite aspiracijo/biopsijo kostnega mozga in nato ponovno uvedite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom.			

Če se pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO med popolnim hematološkim odzivom (CHR) nevtropenija ali trombocitopenija stopnje ≥ 3 ponovi, je treba zdravljenje z zdravilom SPRYCEL

prekiniti, nato pa se ga lahko uvede v zmanjšanem odmerku. Pri zmernih stopnjah citopenije in odzivnosti boleznj je treba odmerke po potrebi začasno zmanjšati.

Pri pediatričnih bolnikih s Ph⁺ ALL v primeru pojava hematoloških toksičnosti stopnje 1 do 4 odmerka ni potrebno prilagajati. Če zaradi nevtropenije in/ali trombocitopenije pride do odložitve naslednjega bloka zdravljenja za več kot 14 dni, je treba zdravljenje z zdravilom SPRYCEL prekiniti in ga nato znova uvesti v enakem odmerku, ko se začne naslednji blok zdravljenja. Če nevtropenija in/ali trombocitopenija vztrajata in se naslednji blok zdravljenja odloži še za dodatnih 7 dni, je treba ovrednotiti kostni mozeg in določiti celularnost in odstotek blastov. Če je celularnost kostnega mozga <10%, je treba zdravljenje z zdravilom SPRYCEL prekiniti, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže >500/ μ l ($0,5 \times 10^9/l$), v tem trenutku pa se zdravljenje lahko nadaljuje v celotnem odmerku. Če je celularnost kostnega mozga >10%, se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom SPRYCEL.

Nehematološki neželeni učinki

Če se med zdravljenjem z dasatinibom pojavi zmerni nehematološki neželeni učinek (stopnje 2), je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinek ne mine oziroma se vrednosti ne vrnejo na izhodiščne vrednosti. Če se je neželeni učinek pojavil prvič, se lahko zdravljenje nadaljuje z istim odmerkom, če pa se je neželeni učinek pred tem že pojavil, je treba zdravljenje nadaljevati z zmanjšanim odmerkom. Če se med zdravljenjem z dasatinibom pojavi resen nehematološki neželeni učinek (stopnje 3 ali 4), je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinek ne mine. Nato se lahko z zdravljenjem nadaljuje, in sicer s primerno zmanjšanim odmerkom, odvisno od resnosti prvega pojava neželenega učinka. Pri bolnikih s KML-KO z nehematološkimi neželenimi učinki je treba upoštevati priporočila za zmanjšanje odmerka v primeru pojava hematoloških neželenih učinkov, opisanih zgoraj. Pri pediatričnih bolnikih s Ph⁺ ALL z nehematološkimi neželenimi učinki se po potrebi odmerki lahko zmanjša za eno stopnjo v skladu s priporočili za zmanjšanje odmerka pri hematoloških neželenih učinkih, ki so opisani zgoraj.

Plevralni izliv

Če pri bolniku ugotovite plevralni izliv, je treba zdravljenje z dasatinibom prekiniti dokler se simptomi ne raziščejo, minejo ali se vrnejo na izhodiščno stanje. Če se stanje v približno enem tednu ne izboljša, je treba razmisliti o zdravljenju z diuretiki ali s kortikosteroidi ali s kombinacijo obeh sočasno (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ko bolnik okreva po prvi epizodi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja z dasatinibom v istem odmerku. Ko bolnik okreva po nadaljnji epizodi, je treba ponovno uvesti zdravljenje z dasatinibom v zmanjšanem odmerku za eno stopnjo. Ko bolnik okreva po hudi epizodi (stopnja 3 ali 4), se zdravljenje lahko nadaljuje z ustrezno zmanjšanim odmerkom, odvisno od začetne jakosti neželenega učinka.

Zmanjšanje odmerka pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 in soka grenivke skupaj z zdravilom SPRYCEL se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Če je mogoče, je treba izbrati drugo sočasno zdravilo, ki nima ali ima minimalen potencial za zaviranje encima. Če je treba zdravilo SPRYCEL uporabljati skupaj z močnim zaviralcem CYP3A4, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka na:

- 40 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo SPRYCEL 140 mg tableto na dan.
- 20 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo SPRYCEL 100 mg tableto na dan.
- 20 mg na dan pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo SPRYCEL 70 mg tableto na dan.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo SPRYCEL v odmerku 60 mg ali 40 mg na dan, presodite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom SPRYCEL dokler se zdravljenje z zaviralcem CYP3A4 ne ukine ali preidite na zdravljenje z manjšim odmerkom zdravila v obliki praška za peroralno suspenzijo. Pred ponovno uvedbo zdravljenja z zdravilom SPRYCEL naj obdobje izpiranja po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem traja približno 1 teden.

Predvidevamo, da se bo s temi zmanjšanimi odmerki zdravila SPRYCEL območje pod krivuljo (AUC) prilagodilo na obseg, opažen v odsotnosti zaviralcev CYP3A4, vendar pa pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4, klinični podatki s temi prilagoditvami odmerka niso na voljo. Če bolnik zdravila SPRYCEL po zmanjšanju odmerka ne prenaša, ukinite močan zaviralec CYP3A4 ali pa

prekinite zdravljenje z zdravilom SPRYCEL, dokler se zaviralec ne ukine. Pred povečanjem odmerka zdravila SPRYCEL naj obdobje izpiranja po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem traja približno 1 teden.

Smernice za zmanjšanje odmerka pri pediatričnih bolnikih, pri katerih se mora zdravilo SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo uporabljati skupaj z močnim zaviralcem CYP3A4 so prikazane v preglednici 4.

Preglednica 4: Zmanjšanje odmerka pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 pri pediatričnih bolnikih

Telesna masa (kg)	Odmerek	
	Običajni odmerek	Zmanjšani odmerek
Prašek za peroralno suspenzijo		
5 do manj kot 10	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
10 do manj kot 20	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
20 do manj kot 30	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 do manj kot 45	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
najmanj 45	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri teh bolnikih niso zasledili klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih, povezanih s starostjo. Posebna priporočila za odmerjanje pri starostnikih niso potrebna.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali s hudo okvaro jeter se zdravljenje lahko uvede s priporočenim začetnim odmerkom, vendar pa je pri bolnikih z okvaro jeter kljub temu potrebna previdnost pri uporabi zdravila SPRYCEL (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic klinične študije z zdravilom SPRYCEL niso bile izvedene (študija, izvedena pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, ni vključevala bolnikov, ki so imeli koncentracijo kreatinina v serumu > 3 krat večjo od zgornje meje referenčne vrednosti, študije, izvedene pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, pa niso vključevale bolnikov, ki so imeli koncentracijo kreatinina v serumu > 1,5 krat večjo od zgornje meje referenčne vrednosti). Ker je ledvični očistek dasatiniba in njegovih presnovkov manjši od 4%, pri bolnikih z insuficienco ledvic zmanjšanja skupnega telesnega očistka ne pričakujemo.

Način uporabe

Zdravilo SPRYCEL je namenjeno za peroralno uporabo. Zdravilo SPRYCEL se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Bolnik mora zdravilo dosledno jemati zjutraj ali zvečer (glejte poglavje 5.2). Peroralne suspenzije se ne sme jemati skupaj z grenivko ali s sokom grenivke (glejte poglavje 4.5). Rekonstituirano peroralno suspenzijo se lahko nadalje zmeša z mlekom, jogurtom, jabolčnim sokom ali jabolčno čežano.

Za podrobnosti o pripravi in dajanju zdravila ter navodila za uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Klinično pomembne interakcije

Dasatinib je substrat in zaviralec citokroma P450 (CYP) 3A4. Pri sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A4 ali spreminjajo njegovo aktivnost, torej obstaja možnost medsebojnega delovanja (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasnem zdravljenju z dasatinibom in zdravili ali snovmi, ki močno zavirajo CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok grenivke), se lahko poveča izpostavljenost dasatinibu. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, sočasnega zdravljenja z močnimi zaviralci CYP3A4 ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ali zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)), se lahko izpostavljenost dasatinibu bistveno zmanjša, kar lahko poveča tveganje za neuspešnost zdravljenja. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dasatinibom, je torej v primeru sočasnega zdravljenja treba izbrati alternativna zdravila, pri katerih je tveganje za indukcijo CYP3A4 manjše (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in substratov za CYP3A4 se lahko poveča izpostavljenost substratu za CYP3A4. Pri sočasnem zdravljenju z dasatinibom in substrati za CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom, kot so astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil ali alkaloidi ergot (ergotamin, dihidroergotamin) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi dasatiniba in antagonistov histaminskih receptorjev H₂ (npr. famotidin), zaviralcev protonske črpalke (npr. omeprazol) ali aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida se lahko izpostavljenost dasatinibu zmanjša. Uporabe antagonistov histaminskih receptorjev H₂ in zaviralcev protonske črpalke ne priporočamo. Zdravila z aluminijevim hidroksidom/magnezijevim hidroksidom mora bolnik vzeti najmanj 2 uri pred ali 2 uri po jemanju dasatiniba (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Glede na ugotovitve farmakokinetične študije z enkratnim odmerkom se pri bolnikih z blago, zmerno ali s hudo okvaro jeter zdravljenje lahko uvede s priporočenim začetnim odmerkom (glejte poglavje 5.2). Zaradi omejitev pri tej klinični študiji, je pri zdravljenju bolnikov z okvaro jeter z dasatinibom priporočena previdnost.

Pomembni neželeni učinki

Mielosupresija

Zdravljenje z dasatinibom je povezano z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo. Njihova pojavnost je zgodnja in večja pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL kot pa pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju. Pri odraslih bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL, ki se z dasatinibom zdravijo v monoterapiji, je preiskavo celotne krvne slike prva 2 meseca zdravljenja treba izvajati enkrat na teden, nato pa enkrat na mesec, oziroma kot je to klinično indicirano. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih s KML v kroničnem obdobju je treba preiskavo celotne krvne slike prvih 12 tednov zdravljenja izvajati na vsaka 2 tedna, nato pa na vsake 3 mesece, oziroma kot je to klinično indicirano. Pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL, ki se zdravijo z dasatinibom v kombinaciji s kemoterapijo, je treba preiskavo celotne krvne slike izvesti pred začetkom vsakega bloka kemoterapije in kot je to klinično indicirano. Med bloki konsolidacijske kemoterapije je treba preiskavo celotne krvne slike izvajati vsaka 2 dni do izboljšanja (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Mielosupresija je v splošnem reverzibilna in običajno nadzirana z začasno prekinitvijo zdravljenja z dasatinibom ali z zmanjšanjem odmerka.

Krvavitve

Pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju (n=548) so se krvavitve stopnje 3 ali 4 pojavile pri 5 bolnikih (1%), ki so prejeli dasatinib. V kliničnih študijah pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju, ki so prejeli priporočeni odmerek zdravila SPRYCEL (n=304), so se hujše krvavitve v osrednjem živčevju pojavile pri 1% bolnikov. En primer se je končal smrtno in je bil povezan s

trombocitopenijo stopnje 4 po lestvici toksičnosti CTC ("Common Toxicity Criteria"). Krvavitve v prebavilih stopnje 3 ali 4 so se pojavile pri 6% bolnikov s KML v napredovalem obdobju in so običajno terjale prekinitev zdravljenja in dajanje transfuzij. Druge krvavitve stopnje 3 ali 4 so se pojavile pri 2% bolnikov s KML v napredovalem obdobju. Pri teh bolnikih je bila večina neželenih učinkov, povezanih s krvavitvami, značilno povezanih s trombocitopenijo stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.8). Razen tega pa *in vitro* ter *in vivo* testi funkcije trombocitov kažejo, da ima zdravljenje z zdravilom SPRYCEL tudi reverzibilen vpliv na aktivacijo trombocitov.

Pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje z zdravili, ki zavirajo funkcijo trombocitov ali z antikoagulanti, je potrebna previdnost.

Zastajanje tekočin

Dasatinib je bil povezan z zastajanjem tekočin. V klinični študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 60 mesečnem obdobju spremljanja o zastajanju tekočin stopnje 3 ali 4 poročali pri 13 bolnikih (5%) iz skupine, ki se je zdravila z dasatinibom, in 2 bolnikih (1%) iz skupine, ki se je zdravila z imatinibom (glejte poglavje 4.8). Od vseh bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, se je hudo zastajanje tekočin pojavilo pri 32 bolnikih (6%), ki so zdravilo SPRYCEL prejeli v priporočenem odmerku (n=548). V kliničnih študijah pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali Ph+ ALL, ki so zdravilo SPRYCEL prejeli v priporočenem odmerku (n=304), so o zastajanju tekočin stopnje 3 ali 4 poročali pri 8% bolnikov, vključno s plevralnim izlivom stopnje 3 ali 4, o katerem so poročali pri 7% bolnikov, in perikardialnim izlivom stopnje 3 ali 4, o katerem so poročali pri 1% bolnikov. Pri teh bolnikih so tako o pljučnem edemu kot pljučni hipertenziji stopnje 3 ali 4 poročali pri 1% bolnikov.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo simptomi, ki kažejo na plevralni izliv, npr. dispneja ali suh kašelj, je treba opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. V primeru plevralnega izliva stopnje 3 ali 4 bo morda treba izvesti torakocentezo in uvesti zdravljenje s kisikom. Neželene učinke, povezane z zastajanjem tekočin, so običajno zdravili s podpornimi ukrepi, ki so obsegali dajanje diuretikov in kratkotrajno zdravljenje s kortikosteroidi (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri bolnikih, starih 65 let in starejših, je pojav plevralnega izliva, dispneje, kašlja, perikardialnega izliva in kongestivnega srčnega popuščanja verjetnejši kot pri mlajših bolnikih, zato je treba te bolnike skrbno nadzirati. Pri bolnikih s plevralnim izlivom so poročali tudi o primerih hilotoraksa (glejte poglavje 4.8).

Pljučna arterijska hipertenzija (PAH)

V povezavi z uporabo dasatiniba so poročali o pojavu PAH (prekapilarni pljučni arterijski hipertenziji, potrjeni s kateterizacijo desne strani srca) (glejte poglavje 4.8). O pojavu PAH so poročali po uvedbi zdravljenja z dasatinibom in sicer tudi več kot eno leto po uvedbi zdravljenja.

Pred uvedbo zdravljenja z dasatinibom je pri bolniku treba ovrednotiti znake in simptome že prisotne kardiopulmonalne bolezni. Pri vsakem bolniku s simptomi bolezni srca je pred uvedbo zdravljenja z dasatinibom treba izvesti elektrokardiografijo. O elektrokardiografiji je treba razmisliti tudi pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno ali pljučno bolezen. Če se po uvedbi zdravljenja pri bolniku pojavita dispneja in utrujenost, je treba bolnika preiskati na pogoste vzroke teh stanj, vključno s plevralnim izlivom, pljučnim edemom, z anemijo ali s pljučnimi infiltrati. V skladu s priporočili za ukrepanje v primeru pojava nehematoloških neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2) je treba v času trajanja teh preiskav odmerke dasatiniba zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Če za pojav stanja ni ustreznega pojasnila, ali če po prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka ne pride do izboljšanja, je treba razmisliti o diagnozi PAH. Diagnostiko PAH je treba izvesti v skladu z običajnimi smernicami. Če je PAH potrjena, je treba zdravljenje z dasatinibom trajno prekiniti. Bolnike z ugotovljeno PAH je treba spremljati v skladu z običajnimi smernicami. Pri bolnikih, pri katerih se je med zdravljenjem z dasatinibom pojavila PAH, so po prekinitvi zdravljenja z dasatinibom poročali o izboljšanju hemodinamskih in kliničnih parametrov.

Podaljšanje intervala QT

Podatki, pridobljeni *in vitro* kažejo, da je uporaba dasatiniba lahko povezana s podaljšanjem repolarizacije ventriklov (interval QT) (glejte poglavje 5.3). V skupini 258 bolnikov, ki so prejeli

dasatinib in v skupini 258 bolnikov, ki so prejeli imatinib v študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, so po najmanj 60 mesečnem obdobju spremljanja o podaljšanju intervala QTc kot neželenem učinku poročali pri 1 bolniku (< 1%) iz vsake skupine. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, je srednja vrednost spremembe vrednosti QTcF od izhodišča znašala 3,0 milisekunde, pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom, pa 8,2 milisekund. Pri enem bolniku (< 1%) iz vsake skupine je bila vrednost QTcF > 500 milisekund. Med kliničnimi študijami II. faze so bile pri 865 bolnikih z levkemijo, zdravljenih z dasatinibom, srednje vrednosti sprememb intervala QTc (z metodo po Fridericiju; QTcF) v primerjavi z izhodiščem 4-6 milisekund; zgornja meja 95% intervala zaupanja je bila pri vseh srednjih vrednostih sprememb v primerjavi z izhodiščem manjša od 7 milisekund (glejte poglavje 4.8).

Pri 15 (1%) od 2.182 bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, in so v kliničnih študijah prejeli dasatinib, so o podaljšanju intervala QTc poročali kot o neželenem učinku. Pri 21 od teh bolnikov (1%) je bila vrednost QTcF > 500 milisekund.

Pri bolnikih s podaljšanim intervalom QTc oziroma bolnikih, pri katerih bi se podaljšanje intervala QTc lahko pojavilo, je potrebna previdnost pri predpisovanju dasatiniba. Sem so vključeni bolniki s hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, bolniki s kongenitalnim sindromom podaljšanega intervala QT, bolniki, ki se zdravijo z antiaritmiki ali drugimi zdravili, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT in bolniki, ki se zdravijo z visokimi kumulativnimi odmerki antraciklina. Pred začetkom zdravljenja z dasatinibom je treba popraviti hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

Neželeni učinki na srce

Uporabo dasatiniba so raziskovali v randomizirani klinični študiji pri 519 bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, vključno z bolniki, ki so že predhodno imeli znano bolezen srca. Pri bolnikih, ki so prejeli dasatinib, so poročali o pojavu neželenih učinkov za srce, kot so kongestivno srčno popuščanje/srčna disfunkcija, perikardialni izliv, aritmije, palpitacije, podaljšanje intervala QT in miokardni infarkt (vključno z usodnimi izidi). Neželeni učinki za srce so bili pogostejši pri bolnikih, ki so imeli dejavnike tveganja za bolezen srca ali pa so že kdaj imeli bolezen srca. Bolnike z dejavniki tveganja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen) in bolnike s predhodno boleznijo srca (npr. predhodna perkutana koronarna intervencija, dokumentirana bolezen koronarnih arterij) je treba skrbno nadzirati glede znakov in simptomov srčne disfunkcije, kot so bolečina v prsnem košu, kratka sapa in čezmerno znojenje.

V primeru pojava teh kliničnih znakov ali simptomov je priporočljivo, da zdravnik zdravljenje z dasatinibom prekine in presodi o potrebi po alternativnem specifičnem zdravljenju KML. Po okrepanju je treba izvesti testiranje delovanja srca, preden se zdravljenje z dasatinibom nadaljuje. Pri blagih/zmernih neželenih učinkih (\leq stopnje 2) se zdravljenje z dasatinibom lahko nadaljuje v predhodnem odmerku, pri hujših neželenih učinkih (\geq stopnje 3) pa z zmanjšanim odmerkom (glejte poglavje 4.2). Bolnike, pri katerih se zdravljenje nadaljuje, je treba redno spremljati.

Bolniki z nenadzorovanim ali pomembnejšim kardiovaskularnim obolenjem niso bili vključeni v klinične študije.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Ugotovljena je bila povezava med zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze in trombotično mikroangiopatijo (TMA), o kateri so tudi poročali v posameznih primerih zdravljenja z zdravilom Sprycel (glejte poglavje 4.8). V primeru s TMA povezanih rezultatov laboratorijskih ali kliničnih preiskav v času zdravljenja z zdravilom SPRYCEL, je treba zdravljenje prekiniti in opraviti temeljito oceno za potrditev TMA, vključno z določanjem aktivnosti ADAMTS13 in prisotnosti protiteles anti-ADAMTS13. V primeru zvišanja vrednosti protiteles anti-ADAMTS13 s sočasno nizko aktivnostjo ADAMTS13 se zdravljenje z zdravilom SPRYCEL ne sme ponovno uvesti.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli zaviralce BCR-ABL tirozin-kinaze. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida.

Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom SPRYCEL testirati glede okužbe z virusom hepatitisa B. Pri bolnikih s pozitivno serologijo na hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem test glede okužbe z virusom hepatitisa B izkaže za pozitivnega, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za obolenja jeter in zdravljenje hepatitisa B. Pri prenašalcih virusa hepatitisa B, pri katerih je potrebno zdravljenje z zdravilom SPRYCEL, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati pojav znakov in simptomov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B (glejte poglavje 4.8).

Učinki na rast in razvoj pri pediatričnih bolnikih

V pediatričnih preskušanjih zdravila SPRYCEL so pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali in pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO po najmanj 2 letih zdravljenja poročali o z zdravljenjem povezanih neželenih učinkih na rast in razvoj kosti pri 6 (4,6%) bolnikih, pri enem hude intenzitete (zaostanek v rasti stopnje 3). Teh 6 primerov vključuje primere zapoznelega zaprtja epifiz, osteopenije, zaostanka v rasti in ginekomastije (glejte poglavje 5.1). Te rezultate je težko interpretirati v okviru kroničnih bolezni, kot je KML, in zahtevajo dolgoročno spremljanje.

V pediatričnih preskušanjih uporabe zdravila SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo so pri pediatričnih bolnikih z na novo diagnosticirano Ph+ ALL po največ 2 letih zdravljenja pri 1 (0,6%) bolniku poročali o z zdravljenjem povezanim neželenem dogodku na rast in razvoj kosti. Ta primer je bila osteopenija stopnje 1.

V kliničnih preskušanjih so pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, opazili zastoj rasti (glejte poglavje 4.8). Po največ 2 letih zdravljenja je bil opažen trend padanja pričakovane višine v enaki meri kot pri uporabi kemoterapije same, brez vpliva na pričakovano telesno maso in ITM ter brez povezave s hormonskimi nenormalnostmi ali drugimi laboratorijskimi parametri. Priporočeno je spremljanje rasti kosti in razvoja pri pediatričnih bolnikih.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 2,1 mg natrija na ml SPRYCEL peroralne suspenzije. Pri največjem dnevnem odmerku 16 ml peroralne suspenzije to po priporočilih SZO ustreza 1,7% priporočenega največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo.

Saharoza

Zdravilo SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo vsebuje približno 0,29 g/ml saharoze po rekonstituciji z vodo. Pri priporočenem pediatričnem odmerku zdravilo SPRYCEL peroralna suspenzija vsebuje 1,17 grama saharoze na 40 mg dasatiniba in 4,37 gramov saharoze na 150 mg dasatiniba. To morajo upoštevati bolniki s sladkorno boleznijo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Lahko škoduje zobem.

Benzojska kislina in benzoati

Zdravilo SPRYCEL vsebuje 0,25 mg benzojske kisline v enem ml peroralne suspenzije in 0,25 mg natrijevega benzoata v enem ml peroralne suspenzije.

Benzojska kislina/sol benzoata lahko poveča tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic) pri novorojenčkih (do 4 tedna starosti).

Benzilalkohol

Zdravilo SPRYCEL vsebuje 0,017 mg benzilalkohola v enem ml peroralne suspenzije.

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolnike, mlajše od 3 let, je treba nadzirati glede pojava respiratornih simptomov.

Zdravila SPRYCEL ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z dasatinibom. (glejte poglavje 4.6). Bolnicam, ki so noseče ali bi lahko zanosile, je treba

pojasniti možno tveganje za plod, povezano z dasatinibom, pa tudi s pomožno snovjo benzilalkoholom, ki se lahko sčasoma nakopiči in povzroči metabolično acidozo.

Uporabljajte previdno pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, saj se benzilalkohol lahko sčasoma nakopiči in povzroči metabolično acidozo.

Žveplov dioksid (E220)

Redko lahko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinkovine, ki lahko zvečajo plazemske koncentracije dasatiniba

In vitro študije kažejo, da je dasatinib substrat za CYP3A4. Pri sočasni uporabi dasatiniba in zdravil ali snovi, ki močno zavirajo CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok grenivke) se lahko poveča izpostavljenost dasatinibu. Pri bolnikih, ki jemljejo dasatinib, sistemska uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Na osnovi poskusov *in vitro* je pri klinično pomembnih koncentracijah vezava dasatiniba na plazemske proteine približno 96%. Študije, ki bi ovrednotile medsebojno delovanje med dasatinibom in drugimi zdravili, ki se vežejo na proteine, niso bile izvedene. Potencial za izpodrivanje z vezavnih mest in njegov klinični pomen nista znana.

Učinkovine, ki lahko zmanjšajo plazemske koncentracije dasatiniba

Pri bolnikih, ki so dasatinib prejeli po 8-dnevnem dajanju rifampicina (močan induktor CYP3A4) v odmerku 600 mg zvečer, se je vrednost AUC dasatiniba zmanjšala za 82%. Druga zdravila, ki inducirajo aktivnost CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)) lahko prav tako povečajo presnovo in zmanjšajo plazemske koncentracije dasatiniba. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 in dasatiniba torej ni priporočljiva. Pri bolnikih, pri katerih je indicirana uporaba rifampicina ali drugih induktorjev CYP3A4, je treba uporabljati alternativna zdravila z manjšim potencialom za indukcijo encima. Sočasna uporaba deksametazona, šibkega induktorja CYP3A4, skupaj z dasatinibom je dovoljena. Pri sočasni uporabi deksametazona je pričakovati, da se bo vrednost AUC dasatiniba zmanjšala za približno 25%, za kar pa ni verjetno, da bi imelo klinični pomen.

Antagonisti histaminskih receptorjev H₂ in zaviralci protonske črpalke

Verjetno je, da bo dolgotrajno zavrtje izločanja želodčne kisline z antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralci protonske črpalke (npr. famotidin in omeprazol) zmanjšalo izpostavljenost dasatinibu. V študiji pri zdravih osebah je enkratni odmerek famotidina, dan 10 ur pred enkratnim odmerkom zdravila SPRYCEL, zmanjšal izpostavljenost dasatinibu za 61%. V študiji pri 14 zdravih osebah je uporaba enkratnega 100 mg odmerka zdravila SPRYCEL 22 ur po 4-dnevnem odmerjanju omeprazola v odmerku 40 mg v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšala AUC dasatiniba za 43% in C_{max} za 42%. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom SPRYCEL, je treba namesto antagonistov histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralcev protonske črpalke uporabljati antacide (glejte poglavje 4.4).

Antacidi

Predklinični podatki kažejo, da je topnost dasatiniba odvisna od vrednosti pH. Pri zdravih osebah se je pri sočasni uporabi aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida in zdravila SPRYCEL AUC enkratnega odmerka zdravila SPRYCEL zmanjšala za 55%, C_{max} pa za 58%. Če so osebe antacide prejele 2 uri pred enkratnim odmerkom zdravila SPRYCEL, pomembnih sprememb koncentracije ali izpostavljenosti dasatinibu niso opazili. Bolnik lahko antacid vzame do 2 uri pred ali 2 uri po jemanju zdravila SPRYCEL (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine, katerih plazemske koncentracije se lahko spremenijo zaradi dasatiniba

Pri sočasni uporabi dasatiniba in substratov za CYP3A4 se lahko poveča izpostavljenost substratu za CYP3A4. V študiji pri zdravih osebah je enkratni 100 mg odmerek dasatiniba povečal AUC in C_{max} izpostavljenosti simvastatinu (znan substrat za CYP3A4), in sicer AUC za 20%, C_{max} pa za 37%. Večjega učinka po večkratnih odmerkih dasatiniba ni možno izključiti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z

dasatinibom, je potrebna previdnost pri predpisovanju substratov za CYP3A4 z znano ozkim terapevtskim indeksom (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, kinidin, bepridil ali alkaloidi ergot [ergotamin, dihidroergotamin]) (glejte poglavje 4.4). Podatki, pridobljeni *in vitro*, kažejo na možno tveganje za interakcije s substrati za CYP2C8, kot so glitazoni.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem morajo spolno aktivni moški in ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Na podlagi izkušenj pri ljudeh se sumi, da dasatinib povzroča kongenitalne malformacije, vključno z okvarami nevrnalne cevi, in škodljive farmakološke učinke na plod, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila SPRYCEL ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z dasatinibom. V primeru uporabe zdravila SPRYCEL med nosečnostjo morate bolnici pojasniti možno tveganje za plod.

Dojenje

Podatki o izločanju dasatiniba s človeškim ali z živalskim mlekom so nezadostni/omejeni. Fizikalno-kemijski in razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki kažejo, da bi se dasatinib lahko izločal z materinim mlekom. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom SPRYCEL je treba prenehati z dojenjem.

Nosečnice ali doječe matere se morajo izogibati izpostavljenosti zdravilu SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo.

Plodnost

V študijah na živalih uporaba dasatiniba ni vplivala na plodnost samcev in samic podgan (glejte poglavje 5.3). Zdravniki in drugi zdravstveni delavci morajo bolnikom moškega spola ustrezne starosti pojasniti možne učinke zdravila SPRYCEL na plodnost, vključno z morebitno shranitvijo semena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo SPRYCEL ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba pojasniti, da se med zdravljenjem z dasatinibom lahko pojavijo neželeni učinki, kot sta omotica in zamegljen vid, in da morajo biti zato pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V nadaljevanju navedeni podatki odražajo izpostavljenost zdravilu SPRYCEL, pri samostojnem zdravljenju, pri vseh odmerkih, ki so jih preskusili v kliničnih študijah (n=2.900), vključno s 324 odraslimi bolniki z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, 2.388 odraslimi bolniki s KML v kroničnem obdobju ali obdobju pospešenega poteka, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali ali s Ph+ ALL in 188 pediatričnimi bolniki.

Pri 2.712 odraslih bolnikih s KML v kroničnem obdobju, KML v obdobju pospešenega poteka ali Ph+ ALL je mediana trajanja zdravljenja znašala 19,2 meseca (razpon 0 do 93,2 meseca). V randomiziranem preskušanju pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju je mediana trajanja zdravljenja znašala približno 60 mesecev. Pri 1.618 odraslih bolnikih s KML v kroničnem obdobju je mediana trajanja zdravljenja znašala 29 mesecev (razpon 0 do 92,9 meseca). Pri

1.094 odraslih bolnikov s KML v obdobju pospešenega poteka ali Ph+ ALL je mediana trajanja zdravljenja znašala 6,2 meseca (razpon 0 do 93,2 meseca). Pri 188 bolnikov v pediatričnih študijah je mediana trajanja zdravljenja znašala 26,3 meseca (razpon 0 do 99,6 meseca). V podskupini 130 pediatričnih bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, je mediana trajanja zdravljenja znašala 42,3 meseca (razpon 0,1 do 99,6 meseca).

V določenem času so se neželeni učinki pojavili pri večini z zdravilom SPRYCEL zdravljenih bolnikov. V celotni populaciji 2.712 odraslih bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, je bilo zaradi pojava neželenih učinkov zdravljenje treba prekiniti pri 520 (19%) bolnikov.

Pri pediatrični populaciji s Ph+ KML-KO je bil celokupen varnostni profil zdravila SPRYCEL podoben tistemu pri odraslih, ne glede na farmacevtsko obliko, z izjemo perikardialnega izliva, plevralnega izliva, pljučnega edema ali pljučne hipertenzije, o katerih pri pediatrični populaciji niso poročali. Od 130 pediatričnih bolnikov s KML-KO, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, je bilo zaradi pojava neželenih učinkov zdravljenje treba prekiniti pri 2 (1,5%) bolnikov.

Seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in po pridobitvi dovoljenja za promet so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL kot samostojnim zdravilom, poročali o pojavu naslednjih neželenih učinkov (preglednica 5). Tu navedeni neželeni učinki ne vključujejo podatkov o odstopanjih od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav. Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet ni mogoče oceniti).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5: Seznam neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>Zelo pogosti</i>	okužbe (vključno z bakterijskimi, virusnimi, glivičnimi in nespecifičnimi okužbami)
<i>Pogosti</i>	pljučnica (vključno z bakterijsko, virusno in mikotično pljučnico), okužba/vnetje zgornjih dihal, okužba z virusi herpesa (vključno s citomegalovirusom - CMV), enterokolitis, sepsa (tudi občasni primeri s smrtnimi izidi)
<i>Neznana pogostnost</i>	reaktivacija hepatitisa B
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>Zelo pogosti</i>	mielosupresija (vključno z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo)
<i>Pogosti</i>	febrilna nevtropenija
<i>Občasni</i>	limfadenopatija, limfopenija
<i>Redki</i>	čista aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	
<i>Občasni</i>	preobčutljivost (vključno z nodoznim eritemom)
<i>Redki</i>	anafilaktični šok
Bolezni endokrinega sistema	
<i>Občasni</i>	hipotiroidizem
<i>Redki</i>	hipertiroidizem, tiroiditis
Presnovne in prehranske motnje	
<i>Pogosti</i>	motnje apetita ^a , hiperurikemija
<i>Občasni</i>	sindrom tumorske lize, dehidracija, hipoalbuminemija, hiperholesterolemija
<i>Redki</i>	sladkorna bolezen
Psihiatrične motnje	
<i>Pogosti</i>	depresija, nespečnost
<i>Občasni</i>	anksioznost, zmedenost, čustvena labilnost, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	
<i>Zelo pogosti</i>	glavobol
<i>Pogosti</i>	nevropatija (vključno s periferno nevropatijo), omotica, paragevzija, somnolenca

<i>Občasni</i>	krvavitve v centralnem živčevju ^{*b} , sinkopa, tremor, amnezija, motnje ravnotežja
<i>Redki</i>	cerebrovaskularni akcident, tranzitorna ishemična ataka, konvulzije, vnetje vidnega živca, paraliza sedmega možganskega živca, demenca, ataksija
Očesne bolezni	
<i>Pogosti</i>	motnje vida (vključno z okvaro vida, zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida), suhe oči
<i>Občasni</i>	okvara vida, konjunktivitis, fotofobija, povečano solzenje
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>Pogosti</i>	tinitus
<i>Občasni</i>	izguba sluha, vrtoglavica
Srčne bolezni	
<i>Pogosti</i>	kongestivno srčno popuščanje/srčna disfunkcija ^{*c} , perikardialni izliv [*] , aritmije (vključno s tahikardijo), palpitacije
<i>Občasni</i>	miokardni infarkt (tudi s smrtnim izidom) [*] , podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu [*] , perikarditis, ventrikularna aritmija (vključno z ventrikularno tahikardijo), angina pectoris, kardiomegalija, nenormalni val T na elektrokardiogramu, zvišana vrednost troponina
<i>Redki</i>	pljučno srce, miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčni zastoj, podaljšanje intervala PR na elektrokardiogramu, koronarna arterijska bolezen, plevroperikarditis
<i>Neznana pogostnost</i>	atrijska fibrilacija/atrijsko plapolanje
Žilne bolezni	
<i>Zelo pogosti</i>	krvavitve ^{*d}
<i>Pogosti</i>	hipertenzija, vročinski oblivi
<i>Občasni</i>	hipotenzija, tromboflebitis, tromboza
<i>Redki</i>	globoka venska tromboza, embolija, livedo reticularis
<i>Neznana pogostnost</i>	trombotična mikroangiopatija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Zelo pogosti</i>	plevralni izliv [*] , dispneja
<i>Pogosti</i>	pljučni edem [*] , pljučna hipertenzija [*] , pljučni infiltrati, pnevmonitis, kašelj
<i>Občasni</i>	pljučna arterijska hipertenzija, bronhospazem, astma, hilotoraks [*]
<i>Redki</i>	pljučna embolija, akutni respiratorni distressni sindrom
<i>Neznana pogostnost</i>	intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	
<i>Zelo pogosti</i>	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
<i>Pogosti</i>	krvavitve v prebavilih [*] , kolitis (vključno z nevtropeničnim kolitisom), gastritis, vnetje sluznic (vključno z mukozitisom/stomatitisom), dispepsija, napihnjenost trebuha, obstipacija, spremembe na mehkih tkivih ust
<i>Občasni</i>	vnetje trebušne slinavke (vključno z akutnim vnetjem trebušne slinavke), razjeda zgornjih prebavil, vnetje požiralnika, ascites [*] , analna fisura, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolezen
<i>Redki</i>	eksudativna gastroenteropatija, ileus, analna fistula
<i>Neznana pogostnost</i>	usodna gastrointestinalna krvavitev [*]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Občasni</i>	hepatitis, vnetje žolčnika, holestaza
Bolezni kože in podkožja	
<i>Zelo pogosti</i>	kožni izpuščaj ^c
<i>Pogosti</i>	alopecija, dermatitis (vključno z ekcemom), pruritus, akne, suha koža, urtikarija, čezmerno znojenje
<i>Občasni</i>	nevtrofilna dermatitoza, fotosenzitivnost, motnje pigmentacije, vnetje podkožnega maščevja, kožna razjeda, bulozna stanja, spremembe na nohtih, sindrom palmarno-plantarne eritrozestezije, bolezen las
<i>Redki</i>	levkocitoklastični vaskulitis, kožna fibroza

<i>Neznana pogostnost</i>	Stevens-Johnsonov sindrom ^f
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>Zelo pogosti</i>	mišično-skeletne bolečine ^g
<i>Pogosti</i>	artralgiya, mialgiya, mišična oslabeledost, okorelost mišic in sklepov, mišični krči
<i>Občasni</i>	rabdomioliza, osteonekroza, vnetje mišic, tendinitis, artritis
<i>Redki</i>	zapoznelo zaprtje epifiz ^h , zaostanek v rasti ^h
Bolezni sečil	
<i>Občasni</i>	ledvična okvara (vključno z ledvično odpovedjo), pogosto uriniranje, proteinurija
<i>Neznana pogostnost</i>	nefrotski sindrom
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	
<i>Redki</i>	splav
Motnje reprodukcije in dojk	
<i>Občasni</i>	ginekomastija, motnje menstruacije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Zelo pogosti</i>	periferni edem ⁱ , utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem obraza ^j
<i>Pogosti</i>	astenija, bolečina, bolečina v prsih, generalizirani edem ^{*k} , mrzlica
<i>Občasni</i>	splošno slabo počutje, drugi površinski edemi ^l
<i>Redki</i>	motnje pri hoji
Preiskave	
<i>Pogosti</i>	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
<i>Občasni</i>	zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi, zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
<i>Pogosti</i>	kontuzije

^a Vključuje zmanjšan apetit, zgodnji občutek sitosti in povečan apetit.

^b Vključuje krvavitve v osrednjem živčevju, cerebralni hematom, cerebralno krvavitev, ekstraduralni hematom, intrakranialno krvavitev, hemoragično kap, subarahnoidno krvavitev, subduralni hematom in subduralno krvavitev.

^c Vključuje zvišano vrednost možganskega natriuretičnega peptida, ventrikularno disfunkcijo, disfunkcijo levega prekata, disfunkcijo desnega prekata, srčno popuščanje, akutno srčno popuščanje, kronično srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatijo, kongestivno kardiomiopatijo, diastolno disfunkcijo, zmanjšanje iztisnega deleža in ventrikularno popuščanje, odpoved levega prekata, odpoved desnega prekata in ventrikularno hipokinezijo.

^d Krvavitve v prebavilih in centralnem živčevju niso vključene. Ti neželeni učinki so navedeni kot bolezni prebavil oziroma bolezni živčevja.

^e Vključuje izpuščaj zaradi zdravil, eritem, multiformni eritem, eritrozo, eksfoliativni izpuščaj, generalizirani eritem, genitalni izpuščaj, vročinski izpuščaj, milium, miliario, pustulozno psorazio, izpuščaj, eritemski izpuščaj, folikularni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, srbeči izpuščaj, pustulozni izpuščaj, vezikulozni izpuščaj, luščenje kože, draženje kože, toksične kožne erupcije, vezikulozno urtikarijo in vaskulitični izpuščaj.

^f Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o posameznih primerih Stevens-Johnsonovega sindroma. Ni bilo mogoče ugotoviti, ali so bili ti mukokutani neželeni učinki neposredno povezani z zdravilom SPRYCEL ali s sočasno uporabljenimi zdravili.

^g Mišično-skeletne bolečine o katerih so poročali med zdravljenjem ali po prekinitvi zdravljenja.

^h Pogostnost v pediatričnih študijah navedena kot pogosti.

ⁱ Gravitacijski edem, lokalizirani edem in periferni edem.

^j Edem veznic, očesni edem, oteklina oči, edem očesnih vek, edem obraza, edem ustnic, makularni edem, edem ust, orbitalni edem, periorbitalni edem in oteklina obraza.

^k Preobremenitev s tekočino, retencija tekočin, gastrointestinalni edem, generalizirani edem, periferno otekanje, edem, edem zaradi bolezni srca, perinefritični izliv, edem po posegu in visceralni edem.

^l Oteklina genitalij, edem na mestu kirurškega reza, genitalni edem, edem penisa, oteklina penisa, edem modnika, otekanje kože, otekanje mod, otekanje vulve in vagine.

* Za dodatne podrobnosti glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov"

Opis izbranih neželenih učinkov

Mielosupresija

Zdravljenje z zdravilom SPRYCEL je bilo povezano z anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo.

Njihova pojavnost je bila zgodnja in večja pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL kot pa pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, so poročali o pojavu krvavitv, od petehij in epistakse do krvavitv v prebavilih in osrednjem živčevju stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.4).

Zastajanje tekočin

Raznovrstni neželeni učinki, kot so plevralni izliv, ascites, pljučni edem in perikardialni izliv s površinskimi edemi ali brez, se lahko enotno opredelijo kot "zastajanje tekočin". V študiji pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja neželeni učinki zastajanja tekočin, povezani z uporabo dasatiniba, vključevali plevralni izliv (28%), površinski edem (14%), pljučno hipertenzijo (5%), generalizirani edem (4%) in perikardialni izliv (4%). O kongestivnem srčnem popuščanju/srčni disfunkciji in pljučnem edemu so poročali pri < 2% bolnikov.

Kumulativni delež plevralnega izliva (vseh stopenj), povezanega z uporabo dasatiniba, je po 12 mesecih znašal 10%, po 24 mesecih 14%, po 36 mesecih 19%, po 48 mesecih 24 % in po 60 mesecih 28%. Skupno je 46 bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom, imelo ponavljajoče se plevralne izlive. Sedemnajst bolnikov je imelo 2 ločena neželena učinka, 6 bolnikov 3 neželene učinke, 18 bolnikov od 4 do 8 neželenih učinkov, 5 bolnikov pa > 8 epizod plevralnega izliva.

Srednja vrednost časa do prvega z dasatinibom povezanega plevralnega izliva stopnje 1 ali 2 je bila 114 tednov (razpon: 4 do 299 tednov). Manj kot 10% bolnikov s plevralnim izlivom je imelo resne (stopnja 3 ali 4) z dasatinibom povezane plevralne izlive. Srednja vrednost časa do prvega pojava z dasatinibom povezanega plevralnega izliva stopnje ≥ 3 je bila 175 tednov (razpon: 114 do 274 tednov). Srednja vrednost časa trajanja z dasatinibom povezanega plevralnega izliva (vse stopnje) je bila 283 dni (~40 tednov).

Plevralni izliv je bil običajno reverzibilen, zdravili pa so ga s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom SPRYCEL in uporabo diuretikov ali drugih ustreznih podpornih ukrepov (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s plevralnim izlivom zaradi zdravljenja z dasatinibom (n=73) je bilo zdravljenje prekinjeno pri 45 (62%) bolnikih, odmerek pa je bil zmanjšan pri 30 (41%) bolnikih. Dodatno je 34 (47%) bolnikov prejelo diuretike, 23 (32%) bolnikov kortikosteroide, 20 (27%) bolnikov pa je prejelo kortikosteroide in diuretike. Terapevtska torakocenteza je bila opravljena pri 9 (12%) bolnikih.

Zaradi z zdravilom povezanega plevralnega izliva je bilo zdravljenje z dasatinibom prekinjeno pri 6% bolnikov.

Plevralni izliv ni zmanjšal sposobnosti bolnikov za doseg odziva. Med bolniki s plevralnim izlivom, ki so se zdravili z dasatinibom, je kljub prekinitvam zdravljenja ali prilagoditvi odmerka cCCyR doseglo 96% bolnikov, MMR 82% bolnikov, MR4.5 pa 50% bolnikov.

Za nadaljnje informacije o bolnikih s KML v kroničnem obdobju in KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL glejte poglavje 4.4.

Pri bolnikih s plevralnim izlivom so poročali o primerih hiloraksa. Nekateri primeri hiloraksa so izzveneli po prenehanju ali prekinitvi zdravljenja z dasatinibom ali po zmanjšanju odmerka dasatiniba, vendar je bilo v večini primerov potrebno tudi dodatno zdravljenje.

Pljučna arterijska hipertenzija (PAH)

V povezavi z uporabo dasatiniba so poročali o pojavu PAH (prekapilarni pljučni arterijski hipertenziji, potrjeni s kateterizacijo desne strani srca). O pojavu PAH so poročali po uvedbi zdravljenja z dasatinibom in sicer tudi več kot eno leto po uvedbi zdravljenja. Bolniki, pri katerih so med zdravljenjem z dasatinibom poročali o pojavu PAH, so se pogosto sočasno zdravili z drugimi zdravili ali pa so poleg osnovne maligne bolezni sočasno imeli še druge bolezni. Pri bolnikih s PAH so po prekinitvi zdravljenja z dasatinibom poročali o izboljšanju hemodinamskih in kliničnih parametrov.

Podaljšanje intervala QT

V študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri enem bolniku (< 1%), ki se je zdravil z zdravilom SPRYCEL, poročali o vrednosti QTcF > 500 milisekund (glejte poglavje 4.4). Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja o pojavu vrednosti QTcF > 500 milisekund pri dodatnih bolnikih niso poročali.

V 5 kliničnih študijah II. faze pri bolnikih, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, so bili pri 865 bolnikih, ki so prejeli zdravilo SPRYCEL v odmerku 70 mg

dvakrat na dan, v izhodišču in vnaprej določenih časovnih točkah med zdravljenjem pridobljeni elektrokardiogrami, ki so bili nato ovrednoteni centralno. Interval QT je bil glede na srčno frekvenco prilagojen z metodo po Fridericiju. V vseh časovnih točkah po odmerku na 8. dan so bile srednje spremembe od izhodišča v intervalu QTcF 4 -6 milisekund, s pridruženimi zgornjimi 95-odstotnimi intervali zaupanja < 7 milisekund. Pri 15 (1%) od 2.182 bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, in so v kliničnih študijah prejeli zdravilo SPRYCEL, so o podaljšanju intervala QTc poročali kot o neželenem učinku. Pri 21 bolnikih (1%) je bila vrednost QTcF > 500 milisekund (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki na srce

Bolnike z dejavniki tveganja ali s predhodno boleznijo srca je treba skrbno nadzirati glede pojava znakov in simptomov srčne disfunkcije in jih ustrezno ovrednotiti ter zdraviti (glejte poglavje 4.4).

Reaktivacija hepatitisa B

V zvezi z zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtne izida (glej poglavje 4.4).

V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali (zdravljenje je v povprečju trajalo 30 mesecev), je bila pojavnost pleuralnega izliva in kongestivnega srčnega popuščanja/srčne disfunkcije pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL v odmerku 100 mg enkrat na dan manjša kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL v odmerku 70 mg dvakrat na dan. Pri uporabi odmerka 100 mg enkrat na dan so manj pogosto poročali tudi o pojavu mielosupresije (glejte Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav v nadaljevanju). V skupini z odmerkom 100 mg enkrat na dan je srednja vrednost časa trajanja zdravljenja znašala 37 mesecev (razpon 1-91 mesecev). Kumulativni deleži izbranih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan, so prikazani v preglednici 6a.

Preglednica 6a: Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali v študiji 3. faze za določitev optimalnega odmerka (bolniki s KML v kroničnem obdobju, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali)^a

	Najmanj 2-letno spremljanje		Najmanj 5-letno spremljanje		Najmanj 7-letno spremljanje	
	Vse stopnje	Stopnja 3/4	Vse stopnje	Stopnja 3/4	Vse stopnje	Stopnja 3/4
Priporočeni izraz	Odstotek (%) bolnikov					
Driska	27	2	28	2	28	2
Zastajanje tekočin	34	4	42	6	48	7
Površinski edem	18	0	21	0	22	0
Plevralni izliv	18	2	24	4	28	5
Generalizirani edem	3	0	4	0	4	0
Perikardialni izliv	2	1	2	1	3	1
Pljučna hipertenzija	0	0	0	0	2	1
Krvavitve	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinalne krvavitve	2	1	2	1	2	1

^a Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan (n=165).

V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali Ph+ ALL so bile srednje vrednosti trajanja zdravljenja naslednje: 14 mesecev pri KML v obdobju pospešenega poteka, 3 mesece pri KML v obdobju mieloblastne preobrazbe, 4 mesece pri KML v obdobju limfoblastne preobrazbe in 3 mesece pri Ph+ ALL. Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan, so prikazani v preglednici 6b. Raziskali so tudi režim odmerjanja 70 mg dvakrat na dan. Profil učinkovitosti režima

odmerjanja 140 mg enkrat na dan je bil primerljiv s profilom učinkovitosti odmerjanja 70 mg dvakrat na dan, vendar pa je bil profil varnosti pri režimu odmerjanja 140 mg enkrat na dan ugodnejši.

Preglednica 6b: Izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali v študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka: KML v napredovalem obdobju in Ph+ ALL^a

140 mg enkrat na dan n = 304		
	Vse stopnje	Stopnja 3/4
Priporočeni izraz	Odstotek (%) bolnikov	
Driska	28	3
Zastajanje tekočin	33	7
Površinski edem	15	< 1
Plevralni izliv	20	6
Generalizirani edem	2	0
Kongestivno srčno popuščanje /srčna disfunkcija ^b	1	0
Perikardialni izliv	2	1
Pljučni edem	1	1
Krvavitve	23	8
Gastrointestinalne krvavitve	8	6

^a Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan (n=304) po končanem 2-letnem obdobju spremljanja.

^b Vključuje ventrikularno disfunkcijo, srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatijo, kongestivno kardiomiopatijo, diastolno disfunkcijo, zmanjšanje iztisnega deleža in ventrikularno popuščanje.

Poleg tega pa sta bili izvedeni še dve študiji pri skupno 161 pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL, v katerih so bolniki zdravilo SPRYCEL prejeli v kombinaciji s kemoterapijo. V ključni študiji je 106 pediatričnih bolnikov prejelo zdravilo SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo po režimu neprekinjenega odmerjanja. V podporni študiji s 55 pediatričnimi bolniki je 35 bolnikov prejelo zdravilo SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo po režimu prekinjenega odmerjanja (dva tedna zdravljenja, nato pa eden do dva tedna brez zdravljenja), 20 bolnikov pa je prejelo zdravilo SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo po režimu neprekinjenega odmerjanja. Pri 126 pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL po režimu neprekinjenega odmerjanja, je mediana trajanja zdravljenja znašala 23,6 meseca (razpon 1,4 do 33 mesecev).

Od 126 pediatričnih bolnikov s Ph+ ALL, ki so se zdravili po režimu neprekinjenega odmerjanja, so se pri 2 (1,6%) bolnikih pojavili neželeni učinki zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti. Neželeni učinki, o katerih so poročali v teh dveh pediatričnih študijah s pogostnostjo $\geq 10\%$ pri bolnikih z neprekinjenim režimom odmerjanja, so prikazani v preglednici 7. Opomnimo naj, da so o plevralnem izlivu poročali pri 7 (5,6%) bolnikih iz te skupine in zato ni vključen v to preglednico.

Preglednica 7: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri $\geq 10\%$ pediatričnih bolnikov s Ph+ ALL, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL po režimu neprekinjenega odmerjanja v kombinaciji s kemoterapijo (N=126)^a

Neželeni učinek	Odstotek (%) bolnikov	
	Vse stopnje	Stopnja 3/4
Febrilna nevtropenija	27,0	26,2
Navzea	20,6	5,6
Bruhanje	20,6	4,8
Bolečina v trebuhu	14,3	3,2
Driska	12,7	4,8
Zvišana telesna temperatura	12,7	5,6
Glavobol	11,1	4,8
Zmanjšanje apetita	10,3	4,8
Utrujenost	10,3	0

^a V ključni študiji je od skupno 106 bolnikov 24 bolnikov vsaj enkrat prejelo prašek za peroralno suspenzijo, 8 od teh bolnikov pa je zdravilo prejelo le v obliki praška za peroralno suspenzijo.

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav

Hematologija

V študiji III. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, poročali o naslednjih odstopanjih stopnje 3 ali 4 od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav: nevtropenija (21%), trombocitopenija (19%) in anemija (10%). Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež nevtropenije znašal 29%, kumulativni delež trombocitopenije 22%, kumulativni delež anemije pa 13%.

Pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju, pri katerih se je med zdravljenjem z zdravilom SPRYCEL pojavila mielosupresija stopnje 3 ali 4, je običajno prišlo do izboljšanja že po kratkotrajni prekinitvi zdravljenja in/ali zmanjšanju odmerka. Po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja je bilo zdravljenje trajno prekinjeno pri 1,6% bolnikov. Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež trajne prekinitve zdravljenja zaradi pojava mielosupresije stopnje 3 ali 4 znašal 2,3%.

Pri bolnikih s KML, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, so praviloma poročali o pojavu citopenij (trombocitopenija, nevtropenija in anemija), vendar pa je bil pojav citopenij tudi jasno povezan s stadijem bolezni. Pogostnost hematoloških nepravilnosti stopnje 3 in 4 je prikazana v preglednici 8.

Preglednica 8: Odstopanja od normalnih hematoloških vrednosti laboratorijskih preiskav stopnje 3/4 po CTC v kliničnih študijah pri bolnikih, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali^a

Hematološki parametri	Kronično obdobje (n= 165) ^b	Obdobje pospešenega poteka (n= 157) ^c	Obdobje mieloblastne preobrazbe (n= 74) ^c	Obdobje limfoblastne preobrazbe in Ph+ ALL (n= 168) ^c
	Odstotek (%) bolnikov			
Nevtropenija	36	58	77	76
Trombocitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

^a Rezultati študije 3. faze za določitev optimalnega odmerka po 2-letnem obdobju spremljanja.

^b Rezultati študije CA180-034 pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan.

^c Rezultati študije CA180-035 pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan.

Stopnje po CTC: nevtropenija (stopnja 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, stopnja 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenija (stopnja 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, stopnja 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemija (hemoglobin; stopnja 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, stopnja 4 < 65 g/l).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 100 mg enkrat na dan, je bila kumulativna pojavnost citopenij stopnje 3 ali 4 po 2 in 5 letih zdravljenja podobna, in sicer: nevtropenija (35% v primerjavi s 36%), trombocitopenija (23% v primerjavi s 24%) in anemija (13% v primerjavi s 13%). Bolniki z mielosupresijo stopnje 3 ali 4 so običajno okrevali po kratki prekinitvi zdravljenja in/ali zmanjšanju odmerka. Zdravljenje je bilo trajno prekinjeno pri 5% bolnikov. Pri večini bolnikov se je zdravljenje nadaljevalo brez nadaljnjih znakov mielosupresije.

Biokemija

V študiji pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju so po najmanj 12-mesečnem obdobju spremljanja pri 4% bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL, poročali o hipofosfatemiji stopnje 3 ali 4, o zvišanju vrednosti transaminaz, kreatinina in bilirubina stopnje 3 ali 4 pa pri $\leq 1\%$ bolnikov. Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je kumulativni delež hipofosfatemije stopnje 3 ali 4 znašal 7%, kumulativni delež zvišanja vrednosti kreatinina in bilirubina stopnje 3 ali 4 je znašal 1%, kumulativni delež zvišanja transaminaz stopnje 3 ali 4 pa je ostal 1%. Zaradi teh biokemijskih parametrov zdravljenje z zdravilom SPRYCEL pri nobenem bolniku ni bilo prekinjeno.

2-letno obdobje spremljanja

O stopnji 3 ali 4 povišanja vrednosti transaminaz ali bilirubina so poročali pri 1% bolnikov s KML v kroničnem obdobju, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali. Pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju in bolnikih s Ph+ ALL so bila poročila o povišanju vrednosti pogostejša (od 1 do 7%). Povišanja so običajno nadzirali s prilagoditvijo odmerka ali prekinitvijo zdravljenja. V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju so o povišanju vrednosti transaminaz ali bilirubina stopnje 3 ali 4 poročali pri $\leq 1\%$ bolnikov. Podobna nizka pojavnost je bila opažena v vseh štirih skupinah bolnikov, ki so prejeli zdravilo. V študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju ali s Ph+ ALL so o povišanju vrednosti transaminaz ali bilirubina stopnje 3 ali 4 poročali pri od 1% do 5% bolnikov v vseh zdravljenih skupinah.

Pri približno 5% z zdravilom SPRYCEL zdravljenih bolnikov z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi se je v določenem času med potekom študije pojavila prehodna hipokalcemija stopnje 3 ali 4. Zmanjšane vrednosti kalcija na splošno niso bile povezane s kliničnimi simptomi. Bolniki, pri katerih se je pojavila hipokalcemija stopnje 3 ali 4, so pogosto okrevali po peroralnem nadomeščanju kalcija. O hipokalcemiji, hipokaliemiji in hipofosfatemiji stopnje 3 ali 4 so poročali pri bolnikih s KML v vseh obdobjih, vendar pa so bila poročila pogostejša pri bolnikih s KML v obdobju mieloblastne ali limfoblastne preobrazbe in bolnikih s Ph+ ALL. O zvišanju vrednosti kreatinina stopnje 3 ali 4 so poročali pri $< 1\%$ bolnikov s KML v kroničnem obdobju. Poročila so bila pri bolnikih s KML v napredovalem obdobju pogostejša (1 do 4% bolnikov).

Pediatrična populacija

Varnostni profil zdravila SPRYCEL pri samostojnem zdravljenju pri pediatričnih bolnikih s Ph+ KML-KO je bil primerljiv z varnostnim profilom pri odraslih.

Varnostni profil zdravila SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo je bil pri pediatričnih bolnikih s Ph+ ALL skladen z znanim varnostnim profilom zdravila SPRYCEL pri odraslih in pričakovanimi učinki kemoterapije, z izjemo manjšega deleža plevralnega izliva pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi.

V pediatričnih študijah KML so bili deleži laboratorijskih odstopanj skladni z znanim profilom za laboratorijske parametre pri odraslih.

V pediatričnih študijah ALL so bili deleži laboratorijskih odstopanj skladni z znanim profilom za laboratorijske parametre pri odraslih, v kontekstu bolnikov z akutno levkemijo, ki prejemajo režim osnovne kemoterapije.

Posebne skupine bolnikov

Varnostni profil zdravila SPRYCEL je pri starostnikih sicer podoben kot pri mlajših osebah, vendar pa pri bolnikih, starih 65 let in starejših, obstaja večja verjetnost za pojav pogostejših neželenih učinkov, kot so utrujenost, plevralni izliv, dispneja, kašelj, krvavitve v spodnjih prebavilih in motnje apetita, pa tudi manj pogostih neželenih učinkov, kot so distenzija abdomna, omotica, perikardialni izliv, kongestivno srčno popuščanje in zmanjšanje telesne mase, zato je treba te bolnike skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila SPRYCEL v kliničnih študijah so omejene na posamezne primere. O največjem prevelikem odmerjanju (280 mg na dan v trajanju enega tedna) so poročali pri dveh bolnikih. Pri obeh se je število trombocitov pomembno zmanjšalo. Ker je uporaba dasatiniba povezana s pojavom mielosupresije stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.4), je treba bolnike v primeru prevelikega odmerka skrbno nadzirati glede pojava mielosupresije in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), Zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EA02

Farmakodinamika

Dasatinib zavira aktivnost BCR-ABL kinaze in kinaz iz družine SRC skupaj s številnimi drugimi izbranimi onkogenimi kinazami, vključno s c-KIT, kinazami efrinskih (EPH) receptorjev in PDGFβ receptorjev. Dasatinib je močan subnanomolaren zaviralec BCR-ABL kinaze, učinkovit pri koncentraciji od 0,6 do 0,8 nM. Dasatinib se veže tako na neaktivno kot na aktivno konformacijo encima BCR-ABL.

Mehanizem delovanja

In vitro dasatinib učinkuje na linijah levkemičnih celic, ki predstavljajo različici za imatinib občutljive in na imatinib odporne bolezni. Te predklinične študije kažejo, da lahko dasatinib premaga odpornost na imatinib, kar je posledica čezmerne ekspresije BCR-ABL, mutacij domene BCR-ABL kinaze, aktivacije alternativnih signalnih poti z vključitvijo kinaz iz družine SRC (LYN, HCK) in čezmerno ekspresijo gena za multiplo odpornost ("multidrug resistance gene"). Dasatinib pri subnanomolarnih koncentracijah zavira tudi kinaze iz družine SRC.

Pri ločenem *in vivo* preizkusu na mišjem modelu KML je dasatinib preprečil napredovanje KML iz kroničnega obdobja v obdobje blastne preobrazbe in podaljšal dobo preživetja miši z vnesenimi humanimi celičnimi linijami KML, ki so rasle na različnih mestih, tudi v centralnem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

V študiji I. faze pri prvih 84 zdravljenih bolnikih, ki so jih spremljali do 27 mesecev, so hematološke in citogenetske odzive opazili v vseh obdobjih KML in Ph+ ALL. Odzivi so se ohranili v vseh obdobjih KML in Ph+ ALL.

Za določitev varnosti in učinkovitosti dasatiniba pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, obdobju pospešenega poteka ali obdobju mieloblastne preobrazbe, ki se na zdravljenje z imatinibom niso

odzvali ali ga niso prenašali, so bile izvedene štiri enoskupinske (“*single-arm*”), nenadzorovane, odprte klinične študije II. faze. Pri bolnikih v kroničnem obdobju, ki se na začetno zdravljenje z imatinibom v odmerku 400 mg ali 600 mg niso odzvali, je bila izvedena ena randomizirana neprimerjalna študija. Začetni odmerek je bil 70 mg dasatiniba dvakrat na dan. Dovoljene so bile prilagoditve odmerka, in sicer zaradi izboljšanja učinkovitosti ali ukrepanja v primeru toksičnosti (glejte poglavje 4.2).

Izvedeni sta bili dve randomizirani odprti študiji III. faze, ki sta vrednotili učinkovitost uporabe dasatiniba enkrat na dan v primerjavi z uporabo dasatiniba dvakrat na dan. Poleg tega pa je bila pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju izvedena tudi ena odprta randomizirana primerjalna študija III. faze.

Učinkovitost dasatiniba temelji na odstotkih hematološkega in citogenetskega odziva.

Trajanje odziva in ocene deležev preživetja bolnikov dodatno potrjujejo klinično korist dasatiniba.

V kliničnih študijah je bilo vsega skupaj ovrednotenih 2.712 bolnikov, od katerih je bilo 23% bolnikov starih 65 let ali starejših, 5% bolnikov pa starih 75 let ali starejših.

KML v kroničnem obdobju - bolniki z na novo diagnosticirano boleznijo

Pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju je bila izvedena mednarodna, odprta, multicentrična, randomizirana primerjalna študija III. faze. Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli bodisi zdravilo SPRYCEL v odmerku 100 mg enkrat na dan ali imatinib v odmerku 400 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek je bil delež potrjenega popolnega citogenetskega odziva (cCCyR; “confirmed complete cytogenetic response”) v 12 mesecih. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali čas trajanja cCCyR (merilo trajanja odziva), čas do dosega cCCyR, delež dobrega molekularnega odziva (MMR; “major molecular response”), čas do dosega MMR, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS; “progression free survival”) in celokupno preživetje (OS; “overall survival”). Drugi relevantni rezultati učinkovitosti so vključevali CCyR in deleže popolnega molekularnega odziva (CMR; “complete molecular response”). Študija še poteka.

V skupine zdravljenja je bilo randomiziranih skupaj 519 bolnikov: 259 bolnikov na zdravilo SPRYCEL in 260 bolnikov na imatinib. Osnovne karakteristike bolnikov glede na starost, spol in raso so bile med obema skupinama zdravljenja dobro uravnotežene. V skupini, ki se je zdravila z zdravilom SPRYCEL, je bila srednja starost bolnikov 46 let, 10% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 44% vključenih oseb je bilo ženskega spola, 51% bolnikov je bilo belcev in 42% bolnikov aziatov. V skupini, ki se je zdravila z imatinibom, je bila srednja starost bolnikov 49 let, 11% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 37% vključenih oseb je bilo ženskega spola, 55% bolnikov je bilo belcev in 37% bolnikov aziatov. Izhodiščna porazdelitev ocene po Hasfordu je bila v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL podobna kot v skupini, ki je prejela imatinib (nizko tveganje: 33% oziroma 34%; srednje tveganje 48% oziroma 47%; visoko tveganje: 19% oziroma 19%).

Po najmanj 12-mesečnem spremljanju je 85% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z zdravilom SPRYCEL, in 81% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z imatinibom, še vedno prejelo zdravilo prve izbire. Zaradi napredovanja bolezni je bilo v 12 mesecih izključenih 3% bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL in 5% bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom.

Po najmanj 60-mesečnem obdobju spremljanja je 60% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z zdravilom SPRYCEL, in 63% bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z imatinibom, še vedno prejelo zdravilo prve izbire. Zaradi napredovanja bolezni je bilo v 60 mesecih izključenih 11% bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom SPRYCEL in 14% bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom.

Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 9. V prvih 12 mesecih zdravljenja je bil cCCyR dosežen pri statistično pomembno večjem deležu bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL, kot pa v skupini, ki je prejela imatinib. Učinkovitost zdravila SPRYCEL je bila konsistentna in dokazana v različnih podskupinah glede na starost, spol in izhodiščno oceno po Hasfordu.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti iz študije 3. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju

	Zdravilo SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-vrednost
Delež odziva (95% IZ)			
Citogenetski odziv			
v 12 mesecih			
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)	—
v 24 mesecih			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
v 36 mesecih			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
v 48 mesecih			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
v 60 mesecih			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Dober molekularni odziv^c			
12 mesecev	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 mesecev	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 mesecev	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 mesecev	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mesecev	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Razmerje ogroženosti (HR)			
v 12 mesecih (99,99% IZ)			
Čas do cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Čas do MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Trajanje cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p < 0,035
v 24 mesecih (95% IZ)			
Čas do cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Čas do MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Trajanje cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
v 36 mesecih (95% IZ)			
Čas do cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Čas do MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Trajanje cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
v 48 mesecih (95% IZ)			
Čas do cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Čas do MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Trajanje cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
v 60 mesecih (95% IZ)			
Čas do cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Čas do MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Trajanje cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Potrjen popolni citogenetski odziv (cCCyR) je opredeljen kot odziv, opažen pri dveh zaporednih vrednotenjih (z vsaj 28-dnevnim razmikom).

^b Popolni citogenetski odziv (CCyR) temelji na enem citogenetskem vrednotenju kostnega mozga.

^c Dober molekularni odziv (ob katerem koli času) je bil opredeljen kot razmerje BCR ABL ≤ 0,1% z RQ PCR v vzorcu periferne krvi, standardiziranem po mednarodni lestvici. To so kumulativni deleži, ki predstavljajo najmanjše obdobje spremljanja za določeno časovno obdobje.

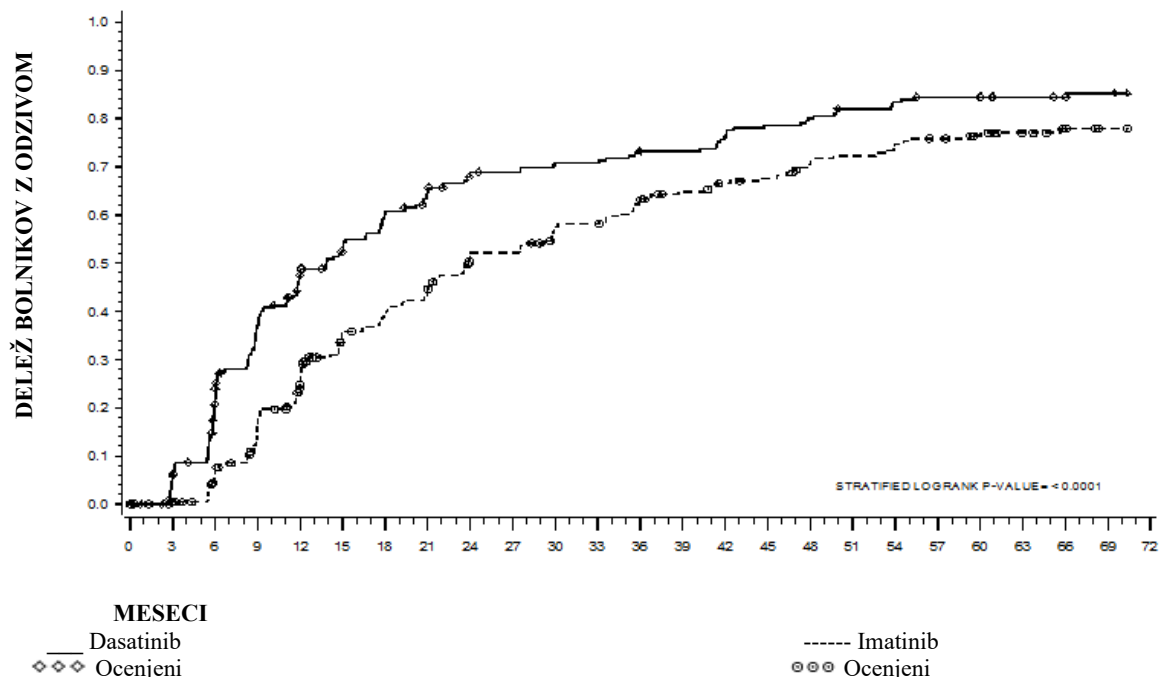
*Prilagojeno glede na oceno po Hasfordu in kaže statistični pomen po vnaprej določeni nominalni vrednosti pomena.

IZ = interval zaupanja

Po 60 mesecih spremljanja je pri bolnikih s potrjenim CCyR mediana vrednost časa do cCCyR v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL znašala 3,1 meseca, v skupini, ki je prejela imatinib pa 5,8 meseca. Po 60 mesecih spremljanja je pri bolnikih z MMR mediana vrednost časa do MMR v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL, znašala 9,3 meseca, v skupini, ki je prejela imatinib pa 15,0 meseca. Ti rezultati se skladajo z rezultati po 12, 24 in 36 mesecih.

Čas do MMR je grafično prikazan na sliki 1. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, je bil čas do MMR konsistentno krajši kot pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva ocena časa do dobrega molekularnega odziva (MMR)

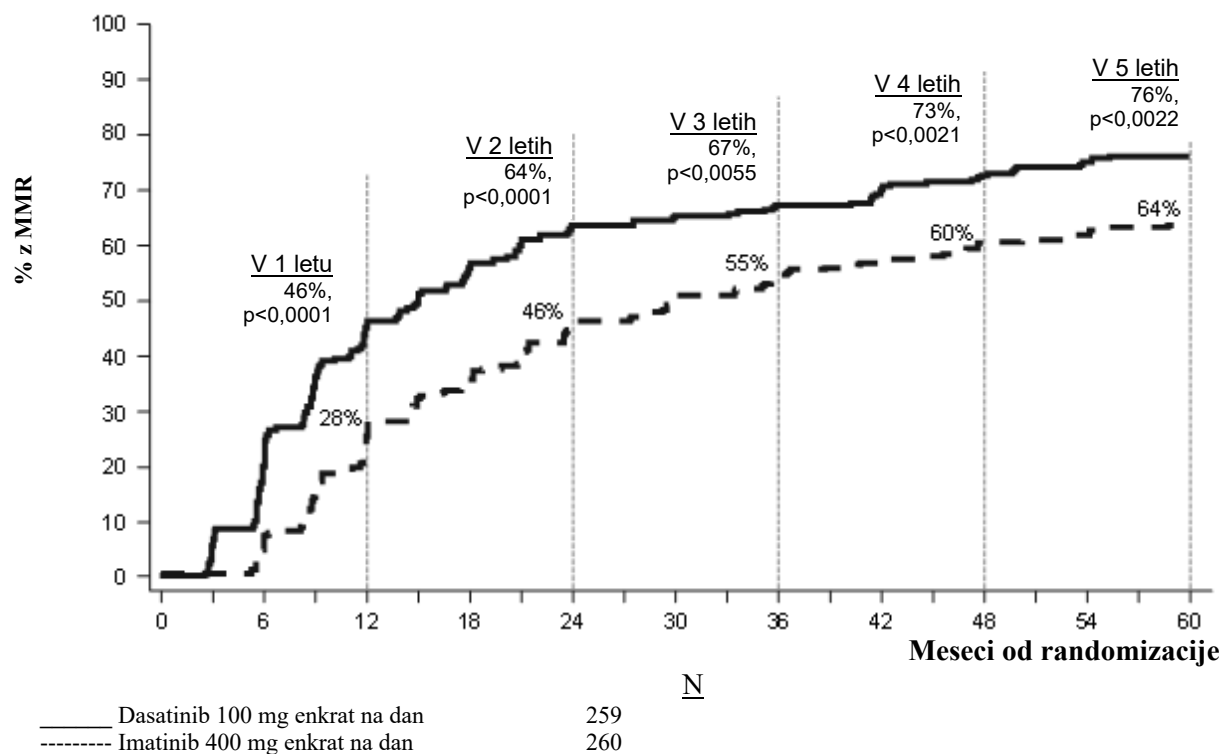


SKUPINA	ŠT. ODZIVNIH / ŠT. RANDOMIZIRANIH	RAZMERJE OGROŽENOSTI (95% IZ)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib proti imatinibu		1,54 (1,25 - 1,89)

Deleži cCCyR v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL in v skupini, ki je prejela imatinib, so bili v 3 mesecih (54% oziroma 30%), 6 mesecih (70% oziroma 56%), 9 mesecih (75% oziroma 63%), 24 mesecih (80% oziroma 74%), 36 mesecih (83% in 77%), 48 mesecih (83% in 79%) ter 60 mesecih (83% in 79%) konsistentni s primarnim opazovanjem dogodkom. Deleži MMR v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL in v skupini, ki je prejela imatinib, so bili v 3 mesecih (8% oziroma 0,4%), 6 mesecih (27% oziroma 8%), 9 mesecih (39% oziroma 18%), 12 mesecih (46% oziroma 28%), 24 mesecih (64% oziroma 46%), 36 mesecih (67% in 55%), 48 mesecih (73% in 60%) in 60 mesecih (76% in 64%) prav tako konsistentni s primarnim opazovanjem dogodkom.

Deleži MMR po specifičnih časovnih točkah so grafično prikazani na sliki 2. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, so bili deleži MMR konsistentno višji kot pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom.

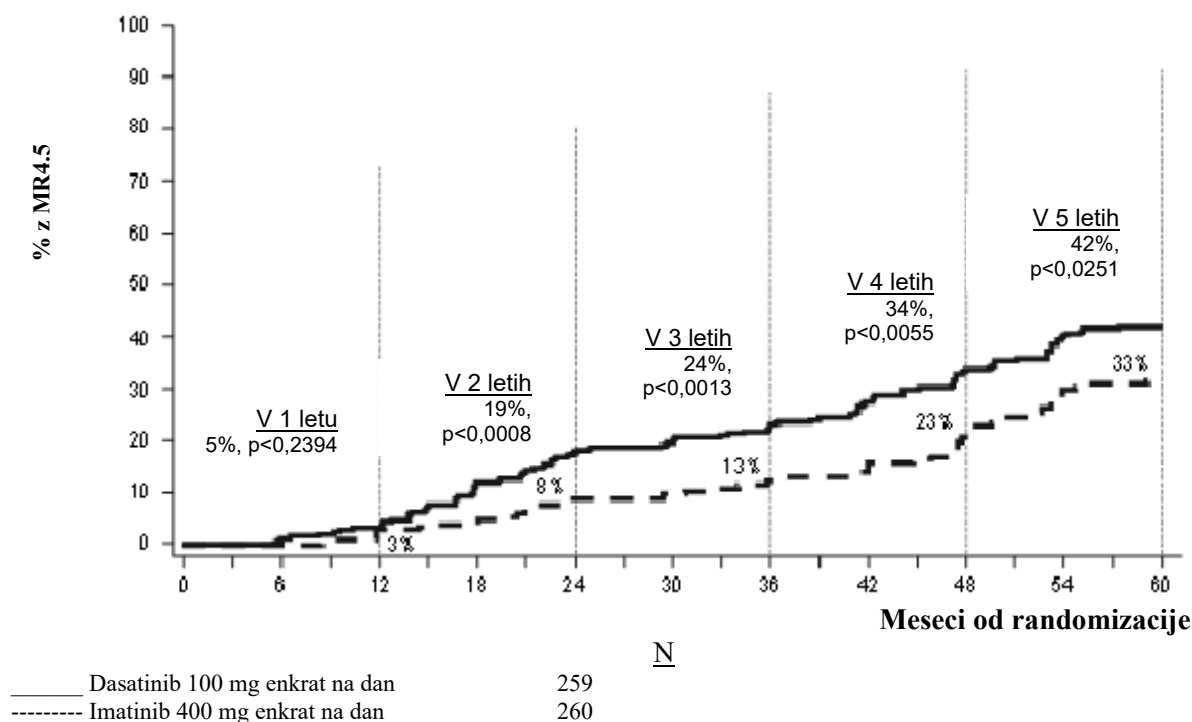
Slika 2: Deleži MMR glede na čas - vsi randomizirani bolniki v študiji 3. faze, izvedeni pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju



Delež bolnikov z doseženim razmerjem BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (zmanjšanje za 4-log vrednosti) v katerem koli času je bil večji v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL, kot v skupini, ki je prejela imatinib (54,1% v primerjavi s 45%). Delež bolnikov z doseženim razmerjem BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (zmanjšanje za 4,5-log vrednosti) v katerem koli času je bil večji v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL, kot v skupini, ki je prejela imatinib (44% v primerjavi s 34%).

Deleži MR4.5 glede na čas so grafično prikazani na sliki 3. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, so bili deleži MR4.5 glede na čas konsistentno višji kot pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom.

Slika 3: Deleži MR4.5 glede na čas - vsi randomizirani bolniki v študiji 3. faze, izvedeni pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju



Delež MMR v katerem koli času v vsaki skupini tveganja, opredeljeni z oceno po Hasfordu, je bil večji v skupini, ki je prejela zdravilo SPRYCEL, kot v skupini, ki je prejela imatinib (nizko tveganje: 90% oziroma 69%; srednje tveganje: 71% oziroma 65%; visoko tveganje: 67% oziroma 54%).

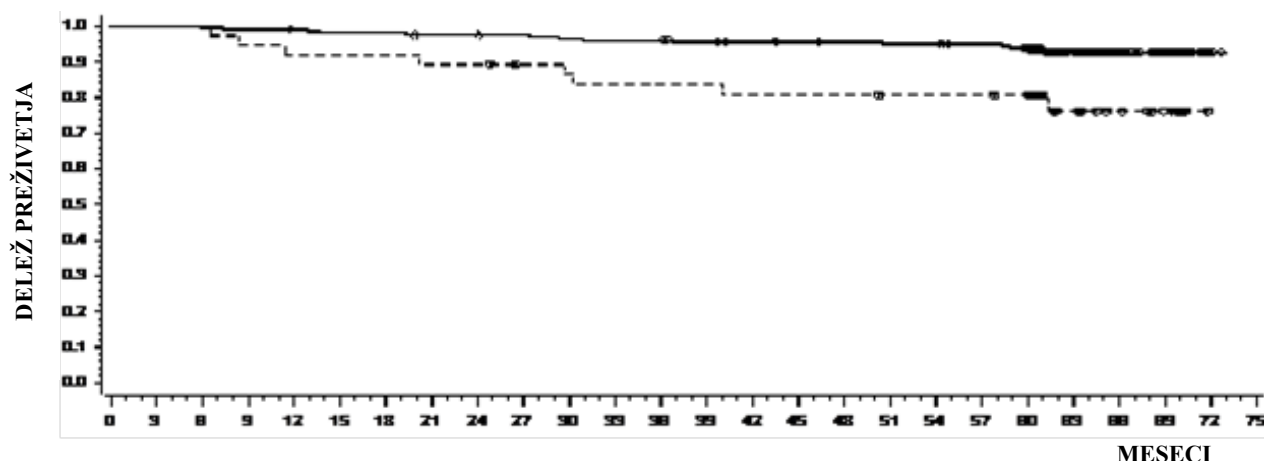
V dodatni analizi je zgodnji molekularni odziv (opredeljen kot vrednosti BCR-ABL $\leq 10\%$ v 3. mesecu) doseglo več bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom (84%), v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z imatinibom (64%). Bolniki, ki so dosegli zgodnji molekularni odziv, so imeli manjše tveganje za transformacijo, višji delež preživetja brez napredovanja bolezni in višji delež celokupnega preživetja, kot je prikazano v preglednici 10.

Preglednica 10: Bolniki, ki so se zdravili z dasatinibom, in so imeli v 3. mesecu vrednost BCR-ABL $\leq 10\%$ in $> 10\%$

Dasatinib N = 235	Bolniki z vrednostjo BCR-ABL $\leq 10\%$ v	Bolniki z vrednostjo BCR-ABL $> 10\%$ v
	3. mesecu	3. mesecu
Število bolnikov (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformacija v 60. mesecu, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Delež preživetja brez napredovanja bolezni v 60. mesecu (95% IZ)	92,0% (89,6; 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Delež celokupnega preživetja v 60. mesecu (95% IZ)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

Delež celokupnega preživetja v specifični časovni točki je grafično prikazan na sliki 4. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, in so v 3. mesecu dosegli vrednost BCR-ABL $\leq 10\%$, je bil delež celokupnega preživetja konsistentno višji kot pri bolnikih, ki te vrednosti niso dosegli.

Slika 4: Grafični prikaz ("Landmark plot") celokupnega preživetja pri uporabi dasatiniba pri vrednosti BCR-ABL ($\leq 10\%$ ali $> 10\%$) v 3. mesecu v študiji 3. faze pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML v kroničnem obdobju



Bolniki s tveganjem

$\leq 10\%$	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

—◆◆◆ Ocenjeni $\leq 10\%$

-----○○ Ocenjeni $> 10\%$

SKUPINA	ŠT. SMRTI / Št. zajetih bolnikov	MEDIANA (95% IZ)
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)
$>10\%$	8/37	(. - .)

(0,12 - 0,69) 0,29

Napredovanje bolezni je bilo opredeljeno kot naraščanje števila belih krvnih celic kljub primernemu zdravljenju, izguba CHR, delni CyR ali CCyR, napredovanje do faze pospešenega poteka ali blastne preobrazbe ali smrt. Ocenjeni delež 60-mesečnega preživetja brez napredovanja bolezni je bil tako v skupini, ki je prejela dasatinib, kot v skupini, ki je prejela imatinib, 88,9% (IZ: 84% - 92,4%). Po 60 mesecih je bila transformacija do faze pospešenega poteka ali blastne preobrazbe zabeležena pri manjšem številu bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom (n = 8; 3%), v primerjavi s številom bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom (n = 15; 5,8%). Ocenjeni delež 60-mesečnega preživetja je bil v skupini, ki je prejela dasatinib 90,9% (IZ: 86,6% - 93,8%), v skupini, ki je prejela imatinib, pa 89,6% (IZ: 85,2% - 92,8%). Pri celokupnem preživetju (razmerje ogroženosti 1,01; 95% IZ: 0,58-1,73; p = 0,9800) in preživetju brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 1,00; 95% IZ: 0,58-1,72; p = 0,9998) med dasatinibom in imatinibom ni bilo razlike.

Pri bolnikih, pri katerih je bolezen pri zdravljenju z dasatinibom ali imatinibom napredovala ali pa je bilo zdravljenje z dasatinibom ali imatinibom prekinjeno, so na krvnih vzorcih bolnikov, ki so bili na voljo, izvedli sekvenciranje BCR-ABL. V obeh skupinah zdravljenja so poročali o podobnih deležih mutacij. Pri bolnikih, ki so se zdravili z dasatinibom, so poročali o pojavu mutacij T315I, F317I/L in V299L. Pri bolnikih, ki so se zdravili z imatinibom, pa so poročali o drugačnem spektru mutacij. Podatki, pridobljeni *in vitro* kažejo, da dasatinib ni aktiven proti mutaciji T315I.

KML v kroničnem obdobju - bolniki, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali

Pri bolnikih z odpornostjo ali intoleranco za imatinib sta bili izvedeni dve klinični študiji. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v teh dveh študijah je bil pomemben citogenetski odziv (MCyR).

Študija 1

Odprta, randomizirana, neprimerjalna, multicentrična študija je bila izvedena pri bolnikih, pri katerih je bilo začetno zdravljenje z imatinibom v odmerku 400 mg ali 600 mg neuspešno. Bolniki so bili randomizirani (2:1) tako, da so bodisi prejeli dasatinib (70 mg dvakrat na dan) ali imatinib (400 mg

dvakrat na dan). Če so se pri bolnikih pokazali znaki napredovanja bolezni ali intolerance, ki jih s prilagoditvijo odmerka ni bilo mogoče nadzirati, jim je bil omogočen prehod v skupino z alternativnim zdravljenjem. Primarni opazovani dogodek je bil dober citogenetski odziv po 12 tednih. Rezultati so na voljo za 150 bolnikov: 101 bolnik je bil randomiziran na dasatinib, 49 bolnikov pa na imatinib (vsi odporni na imatinib). V skupini, ki je prejela dasatinib je od diagnoze do randomizacije minilo v povprečju 64 mesecev, v skupini, ki je prejela imatinib, pa 52 mesecev. Vsi bolniki so bili predhodno intenzivno zdravljeni. Predhodni popolni hematološki odziv (CHR) na imatinib je bil dosežen pri 93% vseh bolnikov. Predhodni dober citogenetski odziv (MCyR) na imatinib je bil dosežen pri 28% bolnikov v skupini, ki je prejela dasatinib, in 29% bolnikov v skupini, ki je prejela imatinib.

Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 23 mesecev (pri 44% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev), zdravljenje z imatinibom pa 3 mesece (pri 10% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev). V skupini, ki je prejela dasatinib, je bil pred prehodom v skupino z alternativnim zdravljenjem popolni hematološki odziv dosežen pri 93% bolnikov, v skupini, ki je prejela imatinib, pa pri 82% bolnikov.

Po 3 mesecih je bil dober citogenetski odziv pogostejši v skupini, ki je prejela dasatinib (36%) kot pa v skupini, ki je prejela imatinib (29%). O popolnem citogenetskem odzivu so poročali pri 22% bolnikov v skupini, ki je prejela dasatinib in le pri 8% bolnikov v skupini, ki je prejela imatinib. Pri daljšem zdravljenju in spremljanju (v povprečju 24 mesecev) je bil dober citogenetski odziv dosežen pri 53% bolnikov, ki so se zdravili z dasatinibom (popoln citogenetski odziv pri 44%), in 33% bolnikov, ki so se zdravili z imatinibom (popoln citogenetski odziv pri 18%) pred zamenjavo zdravljenja. Pri bolnikih, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z imatinibom v odmerku 400 mg, je bil v skupini, ki je prejela dasatinib dober citogenetski odziv dosežen pri 61% bolnikov, v skupini, ki je prejela imatinib, pa pri 50% bolnikov.

Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene se je pri zdravljenju z dasatinibom dober citogenetski odziv ohranil 1 leto pri 92% bolnikov (95% interval zaupanja: [85% - 100%]) (popoln citogenetski odziv pri 97% bolnikov, 95% interval zaupanja: [92% - 100%]), pri zdravljenju z imatinibom pa pri 74% bolnikov (95% interval zaupanja: [49% - 100%]) (popoln citogenetski odziv pri 100% bolnikov). Pri zdravljenju z dasatinibom se je dober citogenetski odziv ohranil 18 mesecev pri 90% bolnikov (95% interval zaupanja: [82% - 98%]) (popoln citogenetski odziv pri 94% bolnikov, 95% interval zaupanja: [87% - 100%]), pri zdravljenju z imatinibom pa pri 74% bolnikov (95% interval zaupanja: [49% - 100%]) (popoln citogenetski odziv pri 100% bolnikov).

Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene je bil pri zdravljenju z dasatinibom delež bolnikov z 1-letnim preživetjem brez progresije bolezni 91% (95% interval zaupanja: [85% - 97%]), pri zdravljenju z imatinibom pa 73% (95% interval zaupanja: [54%-91%]). Delež bolnikov z 2-letnim preživetjem brez progresije bolezni je bil pri zdravljenju z dasatinibom 86% (95% interval zaupanja: [78% - 93%]), pri zdravljenju z imatinibom pa 65% (95% interval zaupanja: [43%-87%]).

V skupini, ki je prejela dasatinib, je bilo zdravljenje neuspešno pri skupno 43% bolnikov, v skupini, ki je prejela imatinib, pa pri skupno 82% bolnikov. Neuspeh zdravljenja je bil definiran kot napredovanje bolezni ali prehod na drugo obliko zdravljenja (pomanjkanje odziva, neprenašanje študijskega zdravila, itd.).

Delež dobrega molekularnega odziva (definiran z vrednostjo prepisa BCR-ABL/kontrola $\leq 0,1\%$ pri kvantitativni polimerazni verižni reakciji v realnem času (RQ-PCR) v vzorcu periferne krvi) pred zamenjavo zdravljenja je bil pri uporabi dasatiniba 29%, pri uporabi imatiniba pa 12%.

Študija 2

Pri bolnikih, ki so bili odporni na imatinib ali ga niso prenašali (to je pri bolnikih, pri katerih se je med zdravljenjem z imatinibom pojavila znatnejša toksičnost, ki je preprečila nadaljnje zdravljenje), je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija.

Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 387 bolnikov (288 rezistentnih in 99 intolerantnih). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 61 mesecev. Večina bolnikov (53%) se je pred tem več kot 3 leta zdravila z imatinibom. Bolniki z največjo rezistenco (72%) so prejeli > 600 mg imatiniba. Razen z imatinibom se je 35% bolnikov predhodno zdravilo

tudi s citotoksično kemoterapijo, 65% bolnikov z interferonom, pri 10% bolnikov pa je bila predhodno opravljena presaditev krvotvornih matičnih celic. Pri 38% bolnikov so bile v izhodišču prisotne mutacije, povezane z odpornostjo na imatinib. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 24 mesecev, pri 51% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11. Dober citogenetski odziv je bil dosežen pri 55% bolnikov, ki so bili odporni na imatinib, in 82% bolnikov, ki zdravljenja z imatinibom niso prenašali. Pri spremljanju, ki je trajalo najmanj 24 mesecev, je do napredovanja bolezni prišlo pri 21 od 240 bolnikov, pri katerih je bil dosežen dober citogenetski odziv. Pri teh 21 bolnikih srednji čas trajanja dobrega citogenetskega odziva ni bil dosežen.

Na osnovi Kaplan Meierjeve ocene se je dober citogenetski odziv 1 leto ohranil pri 95% bolnikov (95% interval zaupanja: [92%-98%]). Dober citogenetski odziv se je 2 leti ohranil pri 88% bolnikov (95% interval zaupanja: [83%-93%]). Popoln citogenetski odziv se je 1 leto ohranil pri 97% bolnikov (95% interval zaupanja: [94% - 99%]), 2 leti pa pri 90% bolnikov (95% interval zaupanja: [86% - 95%]). Pri uporabi dasatiniba je bil dober citogenetski odziv dosežen pri 42% bolnikov, odpornih na imatinib, pri katerih dober citogenetski odziv na zdravljenje z imatinibom (n = 188) ni bil dosežen.

Pri 38% bolnikov, vključenih v to študijo, je bilo ugotovljenih 45 različnih mutacij BCR-ABL. Popoln hematološki odziv ali dober citogenetski odziv je bil dosežen pri bolnikih, pri katerih so bile prisotne različne mutacije BCR-ABL, povezane z odpornostjo na imatinib, razen mutacije T315I. Po 2 letih so bili deleži dobrega citološkega odziva podobni ne glede na to, če je bila v izhodišču prisotna katera koli mutacija BCR-ABL, P-loop mutacija ali pa mutacija ni bila prisotna (63%, 61% oziroma 62%).

Pri na imatinib odpornih bolnikih je bil ocenjen delež preživetja brez progresije bolezni po 1 letu 88% (95% interval zaupanja: [84% - 92%]), po 2 letih pa 75% (95% interval zaupanja: [69%-81%]). Pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali, je bil ocenjen delež preživetja brez progresije bolezni po 1 letu 98% (95% interval zaupanja: [95% - 100%]), po 2 letih pa 94% (95% interval zaupanja: [88%-99%]).

Delež dobrega molekularnega odziva po 24 mesecih je bil 45% (35% pri bolnikih, odpornih na imatinib, in 74% pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali).

KML v obdobju pospešenega poteka

Pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali ali so bili nanj odporni, je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 174 bolnikov (161 rezistentnih in 13 intolerantnih na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 82 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 14 mesecev, pri 31% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (ovrednoten pri 41 bolnikih s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 46%. Nadaljnji rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11.

KML v obdobju mieloblastne preobrazbe

Pri bolnikih, ki imatiniba niso prenašali ali so bili nanj odporni, je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 109 bolnikov (99 rezistentnih in 10 intolerantnih na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 48 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 3,5 mesecev, pri 12% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (ovrednoten pri 19 bolnikih s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 68%. Nadaljnji rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11.

KML v obdobju limfoblastne preobrazbe in Ph+ ALL

Pri bolnikih s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe ali s Ph+ ALL, ki imatiniba niso prenašali ali pa so bili na predhodno zdravljenje z imatinibom odporni, je bila izvedena odprta, enoskupinska ("single-arm"), multicentrična študija. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo 48 bolnikov s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe (42 rezistentnih in 6 intolerantnih na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 28 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 3 mesece, pri 2% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (vseh 22 zdravljenih bolnikov s popolnim citogenetskim odzivom) je

bil po 24 mesecih 50%. Dasatinib v odmerku 70 mg dvakrat na dan je skupaj prejelo tudi 46 bolnikov s Ph+ ALL (44 rezistentnih in 2 intolerantna na imatinib). Od diagnoze do začetka zdravljenja je v povprečju minilo 18 mesecev. Zdravljenje z dasatinibom je v povprečju trajalo 3 mesecev, pri 7% bolnikov je zdravljenje do danes trajalo dlje kot 24 mesecev. Delež dobrega molekularnega odziva (vseh 25 zdravljenih bolnikov s popolnim citogenetskim odzivom) je bil po 24 mesecih 52%. Nadaljnji rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 11. Izpostaviti velja, da je bil dober hematološki odziv dosežen hitro (pri bolnikih s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe večinoma v 35 dneh po prejemu prvega odmerka dasatiniba, pri bolnikih s Ph+ ALL pa v 55 dneh).

Preglednica 11: Učinkovitost zdravila SPRYCEL v enoskupinskih ("single-arm") kliničnih preskušanjih II faze^a

	Kronično obdobje (n = 387)	Obdobje pospešenega poteka (n = 174)	Obdobje mieloblastne preobrazbe (n = 109)	Obdobje limfoblastne preobrazbe (n = 48)	Ph+ ALL (n = 46)
Delež hematološkega odziva^b (%)					
MaHR (95% IZ)	n/a	64% (57 - 72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% IZ)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% IZ)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Trajanje MaHR (%; Kaplan-Meierjeva ocena)					
1 leto	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 leti	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Citogenetski odziv^c (%)					
MCyR (95% IZ)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% IZ)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Preživetje (%; Kaplan-Meierjeva ocena)					
Brez progresije					
1 leto	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 leti	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Skupno					
1 leto	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 leti	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Podatki, predstavljeni v tej preglednici, izhajajo iz študij z uporabo začetnega odmerka 70 mg dvakrat na dan. Za priporočene začetne odmerke glejte poglavje 4.2.

^a Številke v krepkem tisku so rezultati primarnih opazovanih dogodkov.

^b Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi potrjeni po 4 tednih): Dober hematološki odziv (MaHR) = popoln hematološki odziv (CHR) + brez znakov levkemije (NEL).

Popoln hematološki odziv (KML v kroničnem obdobju): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, trombociti $< 450.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.

Popoln hematološki odziv (KML v napredovalnem obdobju/Ph+ ALL): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, absolutno število nevtrofilcev $\geq 1.000/\text{mm}^3$, trombociti $\geq 100.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti v kostnem mozgu $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.

Brez znakov levkemije: isti kriteriji kot za popoln hematološki odziv, vendar absolutno število nevtrofilcev $\geq 500/\text{mm}^3$ in $< 1.000/\text{mm}^3$ ali trombocitov $\geq 20.000/\text{mm}^3$ in $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c Kriteriji citogenetskega odziva: popolni (0% Ph+ metafaze) ali delni ($> 0\%$ - 35%). Dober citogenetski odziv (0% - 35%) je kombinacija obeh, popolnega in delnega odziva.

n/a = ni pomembno; IZ = interval zaupanja

Izid presaditve kostnega mozga po zdravljenju z dasatinibom ni bil popolnoma ovrednoten.

Klinične študije III. faze pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju, obdobju pospešenega poteka ali mieloblastne preobrazbe in pri bolnikih s Ph+ ALL, ki se na predhodno zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali

Izvedeni sta bili dve randomizirani, odprti študiji, ki sta vrednotili učinkovitost uporabe dasatiniba enkrat na dan v primerjavi z uporabo dasatiniba dvakrat na dan. Rezultati, navedeni v nadaljevanju,

temeljijo na najmanj 2-letnem in 7-letnem obdobju spremljanja bolnikov po uvedbi zdravljenja z dasatinibom.

Študija 1

V študiji KML v kroničnem obdobju je bil primarni opazovani dogodek dober citogenetski odziv pri bolnikih z odpornostjo na imatinib. Glavni sekundarni opazovani dogodek je bil dober citogenetski odziv glede na skupni dnevni odmerek pri bolnikih z odpornostjo na imatinib. Drugi sekundarni opazovani dogodki so vključevali trajanje dobrega citogenetskega odziva, preživetje brez progresije bolezni (PFS – “progression-free survival”) in skupno preživetje. Na dasatinib v odmerku 100 mg enkrat na dan, 140 mg enkrat na dan, 50 mg dvakrat na dan ali 70 mg dvakrat na dan je bilo skupaj randomiziranih 670 bolnikov, od katerih jih je bilo 497 odpornih na imatinib. Srednja vrednost trajanja zdravljenja vseh bolnikov, ki so se zdravili z najmanj 5-letnim obdobjem spremljanja (n=205), je bila 59 mesecev (razpon 28-66 mesecev). Srednja vrednost trajanja zdravljenja vseh bolnikov pri 7-letnem obdobju spremljanja je bila 29,8 meseca (razpon < 1-92,9 meseca).

Učinkovitost je bila dosežena v vseh skupinah bolnikov, ki so prejeli dasatinib. Pri režimu odmerjanja enkrat na dan je bila učinkovitost pri primarnem opazovanem dogodku primerljiva (enakovredna) z učinkovitostjo pri režimu odmerjanja dvakrat na dan (razlika pri dobrem citogenetskem odzivu 1,9%; 95% interval zaupanja [-6,8% - 10,6%]), vendar pa je bil režim odmerjanja 100 mg enkrat na dan povezan z boljšo varnostjo in prenašanjem. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 12 in preglednici 13.

Preglednica 12: Učinkovitost zdravila SPRYCEL v študiji III. faze za določitev optimalnega odmerka: bolniki s KML v kroničnem obdobju, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali (rezultati po 2 letih)^a

Vsi bolniki	n=167
Bolniki, odporni na imatinib	n=124
Delež hematološkega odziva^b (%) (95% IZ)	
Popoln hematološki odziv (CHR)	92% (86–95)
Citogenetski odziv^c (%) (95% IZ)	
MCyR	
Vsi bolniki	63% (56–71)
Bolniki, odporni na imatinib	59% (50–68)
CCyR	
Vsi bolniki	50% (42–58)
Bolniki, odporni na imatinib	44% (35–53)
Dober molekularni odziv pri bolnikih, ki so dosegli CCyR^d (%) (95% IZ)	
Vsi bolniki	69% (58–79)
Bolniki, odporni na imatinib	72% (58–83)

^a Rezultati pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan.

^b Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi potrjeni po 4 tednih): Popoln hematološki odziv (CHR) (KML v kroničnem obdobju): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, trombociti $< 450.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstrapredularne vpletenosti.

^c Kriteriji citogenetskega odziva: popolni (0% Ph+ metafaze) ali delni ($> 0\%$ –35%). MCyR (0%–35%) je kombinacija obeh, popolnega in delnega odziva.

^d Kriteriji dobrega molekularnega odziva: definiran z vrednostjo prepisa BCR-ABL/kontrola $\leq 0,1\%$ pri kvantitativni polimerazni verižni reakciji v realnem času (RQ-PCR) v vzorcu periferne krvi

Preglednica 13: Dolgoročna učinkovitost zdravila SPRYCEL v študiji 3. faze za določitev optimalnega odmerka: bolniki s KML v kroničnem obdobju, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali^a

	Minimalno obdobje spremljanja			
	1 leto	2 leti	5 let	7 let
Dober molekularni odziv				
Vsi bolniki	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Bolniki, odporni na imatinib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Bolniki, ki imatiniba niso prenašali	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Preživetje brez napredovanja bolezni^b				
Vsi bolniki	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Bolniki, odporni na imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Bolniki, ki imatiniba niso prenašali	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Celokupno preživetje				
Vsi bolniki	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Bolniki, odporni na imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Bolniki, ki imatiniba niso prenašali	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Rezultati pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 100 mg enkrat na dan.

^b Napredovanje bolezni je bilo opredeljeno kot naraščanje števila belih krvnih celic, izguba CHR ali MCyR, povečanje Ph+ metafaz za $\geq 30\%$, potrjena AP/BP bolezen ali smrt. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo analizirano po principu vseh vključenih bolnikov ("intent-to-treat"), bolnike pa so spremljali do pojava dogodkov, vključno s kasnejšim zdravljenjem.

Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene se je dober citogenetski odziv ohranil 18 mesecev pri 93% bolnikov (95% IZ: [88% - 98%]), ki so dasatinib prejeli v odmerku 100 mg enkrat na dan.

Učinkovitost je bila ovrednotena tudi pri bolnikih, ki niso prenašali imatiniba. V tej skupini bolnikov je bil dober citogenetski odziv dosežen pri 77% bolnikov, popoln citogenetski odziv pa pri 67% bolnikov, ki so zdravilo prejeli v odmerku 100 mg enkrat na dan.

Študija 2

V študiji KML v napredovalem obdobju in Ph+ ALL je bil primarni opazovani dogodek dober hematološki odziv. Na dasatinib v odmerku 140 mg enkrat na dan ali 70 mg dvakrat na dan je bilo skupaj randomiziranih 611 bolnikov. Zdravljenje je v povprečju trajalo približno 6 mesecev (razpon od 0,03 do 31 mesecev).

Pri primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti se je izkazalo, da je učinkovitost režima zdravljenja enkrat na dan primerljiva (enakovredna) z režimom zdravljenja dvakrat na dan (razlika v dobrem hematološkem odzivu 0,8%; 95% interval zaupanja [-7,1% - 8,7%]), vendar pa je bil režim odmerjanja 140 mg enkrat na dan povezan z boljšo varnostjo in prenašanjem.

Deleži odziva so predstavljeni v preglednici 14.

Preglednica 14: Učinkovitost zdravila SPRYCEL v študiji 3. faze za določitev optimalnega odmerka: KML v napredovalem obdobju in Ph+ ALL (rezultati po 2 letih)^a

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

^a Rezultati pri uporabi priporočenega začetnega odmerka 140 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

^b Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi potrjeni po 4 tednih): Dober hematološki odziv (MaHR) = popoln hematološki odziv (CHR) + brez znakov levkemije (NEL).

Popoln hematološki odziv (CHR): število belih krvnih celic \leq zgornje meje referenčnih vrednosti, absolutno število nevtrofilcev $\geq 1.000/\text{mm}^3$, trombociti $\geq 100.000/\text{mm}^3$, brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti v kostnem mozgu $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocitov in metamielocitov v periferni krvi, $< 20\%$ bazofilcev v periferni krvi in brez ekstramedularne vpletenosti.

Brez znakov levkemije (NEL): isti kriteriji kot za popoln hematološki odziv (CHR), vendar absolutno število nevtrofilcev $\geq 500/\text{mm}^3$ in $< 1.000/\text{mm}^3$ ali trombocitov $\geq 20.000/\text{mm}^3$ in $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c Pomemben citogenetski odziv (MCyR) je kombinacija popolnega (0% Ph+ metafaze) in delnega ($> 0\%$ -35%) odziva. IZ = interval zaupanja

Pri bolnikih s KML v obdobju pospešenega poteka, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva in srednja vrednost celokupnega preživetja nista bili doseženi, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni pa je znašala 25 mesecev.

Pri bolnikih s KML v obdobju mieloblastne preobrazbe, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, je srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva znašala 8 mesecev, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni 4 mesece, srednja vrednost celokupnega preživetja pa 8 mesecev. Pri bolnikih s KML v obdobju limfoblastne preobrazbe, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, je srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva znašala 5 mesecev, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni 5 mesecev, srednja vrednost celokupnega preživetja pa 11 mesecev.

Pri bolnikih s Ph+ ALL, ki so se zdravili z odmerkom 140 mg enkrat na dan, je srednja vrednost trajanja dobrega hematološkega odziva znašala 5 mesecev, srednja vrednost preživetja brez napredovanja bolezni 4 mesece, srednja vrednost celokupnega preživetja pa 7 mesecev.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki s KML

Od 130 bolnikov s KML v kroničnem obdobju (KML-KO), ki so se zdravili v dveh pediatričnih študijah, odprtem, nerandomiziranem preskušanju I. faze za določitev odmerka in odprtem, nerandomiziranem preskušanju II. faze, je 84 bolnikov (izključno iz preskušanja II. faze) imelo na novo diagnosticirano KML-KO, 46 bolnikov (17 iz preskušanja I. faze in 29 iz preskušanja II. faze) pa se na predhodno zdravljenje z imatinibom ni odzvalo ali pa ga niso prenašali. Sedemindeset od 130 pediatričnih bolnikov s KML-KO se je zdravilo z zdravilom SPRYCEL v obliki tablet v odmerku $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ enkrat na dan (največji odmerek 100 mg enkrat na dan pri bolnikih z veliko telesno površino). Bolnike so zdravili do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti.

Ključni opazovani dogodki učinkovitosti so: popoln citogenetski odziv (CCyR - complete cytogenetic response), pomemben citogenetski odziv (MCyR - major cytogenetic response) in pomemben molekularni odziv (MMR - major molecular response). Rezultati so prikazani v preglednici 15.

**Preglednica 15: Učinkovitost zdravila SPRYCEL pri pediatričnih bolnikih s KML-KO
Kumulativni odziv glede na čas po najmanjšem obdobju spremljanja**

	3 mesece	6 mesecev	12 mesecev	24 mesecev
CCyR				
(95% IZ)				
Na novo diagnosticirana (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)
Predhodno 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% IZ)				
Na novo diagnosticirana (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)
Predhodno 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% IZ)				
Na novo diagnosticirana (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)
Predhodno 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 Bolniki iz pediatričnih študij II. faze z na novo diagnosticirano KML-KO so zdravilo prejeli peroralno v obliki tablete

^b Bolniki iz pediatričnih študij I. faze in II. faze s KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali so zdravilo prejeli peroralno v obliki tablete

V pediatrični študiji I. faze je po najmanj 7 letih spremljanja pri 17 bolnikih s KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali, mediana trajanja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) znašala 53,6 meseca, delež celokupnega preživetja (OS) pa 82,4%.

V pediatrični študiji II. faze pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo v obliki tablet, je ocenjeni delež 24-mesečnega preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) pri 51 bolnikih z na novo diagnosticirano KML-KO znašal 94,0% (82,6; 98,0), pri 29 bolnikih s KML-KO, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali pa 81,7% (61,4; 92,0). Po 24 mesecih spremljanja je delež celokupnega preživetja (OS) pri bolnikih z na novo diagnosticirano boleznijo znašal 100%, pri bolnikih, ki se na zdravljenje z imatinibom niso odzvali ali ga niso prenašali pa 96,6%.

V pediatrični študiji II. faze je pri 1 bolniku z na novo diagnosticirano boleznijo in 2 bolnikih, ki se na zdravljenje z imatinibom nista odzvala ali ga nista prenašala, KML napredovala v blastno preobrazbo.

Vključenih je bilo 33 pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano KML-KO, ki so prejeli zdravilo SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo v odmerku 72 mg/m². Ta odmerek predstavlja 30% manjšo izpostavljenost v primerjavi s priporočenim odmerkom (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih

so bile vrednosti CCyR in MMR po 12 mesecih naslednje: CCyR: 87,9% [95% IZ: (71,8-96,6)] in MMR: 45,5% [95% IZ: (28,1-63,6)].

Pri pediatričnih bolnikih s KML-KO, ki so se zdravili z dasatinibom, in so bili predhodno izpostavljeni imatinibu, so ob koncu zdravljenja odkrili naslednje mutacije: T315A, E255K in F317L. Vendar pa so pred zdravljenjem odkrili tudi E255K in F317L. Pri bolnikih z na novo diagnosticirano KML-KO ob koncu zdravljenja mutacij niso odkrili.

Pediatrični bolniki z ALL

Učinkovitost zdravila SPRYCEL v kombinaciji s kemoterapijo so vrednotili v ključni študiji pri pediatričnih bolnikih, starejših od enega leta, z na novo diagnosticirano Ph+ ALL.

V tej multicentrični, historično nadzorovani študiji II. faze uporabe dasatiniba kot dodatka k standardni kemoterapiji je 106 pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano Ph+ ALL, od katerih so 104 bolniki imeli potrjeno Ph+ ALL, prejelo dasatinib v dnevnem odmerku 60 mg/m² po režimu neprekinjenega odmerjanja do 24 mesecev v kombinaciji s kemoterapijo. Dvainosemdeset bolnikov je prejelo dasatinib le v obliki tablet, 24 bolnikov je dasatinib vsaj enkrat prejelo v obliki praška za peroralno suspenzijo, 8 od teh pa je dasatinib prejelo le v obliki praška za peroralno suspenzijo. Režim osnovne kemoterapije je bil enak kot v preskušanju AIEOP-BFM ALL 2000 (standardni protokol kemoterapije z več kemoterapevtiki). Ključni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo 3-letno preživetje brez dogodkov (EFS), katerega delež je znašal 65,5% (55,5; 73,7).

Negativni delež minimalne rezidualne bolezni (MRD - minimal residual disease), ocenjen s preureditvijo Ig/TCR do konca konsolidacije pri vseh zdravljenih bolnikih je znašal 71,7%. Če ta delež temeljimo na 85 bolnikih z ovrednotenimi ocenami Ig/TCR, ocena znaša 89,4%. Negativni delež MRD, merjen s pretočno citometrijo, je na koncu indukcije znašal 66,0%, na koncu konsolidacije pa 84,0%.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti dasatiniba so bile ovrednotene pri 229 zdravih odraslih osebah in 84 bolnikih.

Absorpcija

Pri bolnikih je absorpcija dasatiniba po peroralnem dajanju hitra. Največje koncentracije so dosežene v 0,5 do 3 urah. Po peroralnem dajanju se srednja izpostavljenost (AUC_T) povečuje približno sorazmerno s povečevanjem odmerka v razponu odmerkov od 25 mg do 120 mg dvakrat na dan. Celotna srednja končna razpolovna doba dasatiniba je pri bolnikih približno 5 do 6 ur.

Podatki pri zdravih osebah, ki so prejele enkratno 100 mg odmerek dasatiniba 30 minut po obroku z visoko vsebnostjo maščob, kažejo, da se je srednja vrednost AUC povečala za 14%. Zaužitje obroka z nizko vsebnostjo maščob 30 minut pred prejemom dasatiniba je posledično povečalo srednjo vrednost AUC za 21%. Opaženi vpliv hrane ne predstavlja klinično pomembnih sprememb pri izpostavljenosti. Variabilnost izpostavljenosti dasatinibu je večja pri uporabi zdravila na tešče (KV 47 %) v primerjavi z uporabo zdravila skupaj z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (KV 39 %) in obrokom z visoko vsebnostjo maščob (KV 32 %).

Na osnovi podatkov populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih je bilo ocenjeno, da je variabilnost izpostavljenosti dasatinibu predvsem posledica variabilnosti med različnimi situacijami (inter-occasion variability) biološke uporabnosti (KV 44 %) in le v manjši meri variabilnosti biološke uporabnosti in variabilnosti očistka med posameznimi bolniki (KV 30 % oziroma KV 32 %). Pričakuje se, da naključna variabilnost med različnimi situacijami v primeru izpostavljenosti ne vpliva na kumulativno izpostavljenost in učinkovitost ali varnost.

Porazdelitev

Dasatinib ima pri bolnikih velik navidezni volumen porazdelitve (2.505 l), koeficient variacije (KV% 93%), kar kaže na ekstenzivno porazdelitev zdravila v ekstravaskularni prostor. Na osnovi *in vitro*

preskušanj je bilo ugotovljeno, da je pri klinično pomembnih koncentracijah dasatiniba vezava na plazemske proteine približno 96%.

Biotransformacija

Presnova dasatiniba je pri človeku obširna. Pri nastanku presnovkov so vključeni številni encimi. Pri zdravih osebah, ki so prejele s [¹⁴C] označeni dasatinib v odmerku 100 mg, je nespremenjeni dasatinib predstavljal 29% cirkulirajoče radioaktivnosti v plazmi. Plazemska koncentracija in izmerjena aktivnost *in vitro* kažeta na majhno verjetnost, da bi lahko presnovki dasatiniba imeli pomembnejšo vlogo pri opazovanih farmakoloških učinkih zdravila. CYP3A4 je glavni encim, ki je odgovoren za presnovo dasatiniba.

Izločanje

Srednji končni razpolovni čas dasatiniba znaša 3 ure do 5 ur. Srednji navidezni peroralni očistek znaša 363,8 l/uro (KV% 81,3%).

Izločanje v glavnem poteka z blatom, večinoma v obliki presnovkov. Po enem samem peroralnem odmerku s [¹⁴C] označenega dasatiniba se je približno 89% odmerka izločilo v 10 dneh. 4% radioaktivnosti so zasledili v urinu, 85% pa v blatu. Nespremenjeni dasatinib predstavlja 0,1% z urinom izločenega odmerka in 19% z blatom izločenega odmerka; preostali del odmerka predstavljajo presnovki.

Okvara jeter in ledvic

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko enkratnega odmerka dasatiniba so ovrednotili pri osmih osebah z zmerno okvaro jeter, ki so prejele 50 mg odmerka, in petih osebah s hudo okvaro jeter, ki so prejele 20 mg odmerka, in jo primerjali s primerljivimi zdravimi osebami, ki so prejele 70 mg odmerka dasatiniba. V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter sta bili pri osebah z zmerno okvaro jeter srednji vrednosti C_{max} in AUC dasatiniba, prilagojeni na 70 mg odmerka dasatiniba, manjši, in sicer C_{max} za 47%, AUC pa za 8%. Srednji vrednosti C_{max} in AUC, prilagojeni na 70 mg odmerka dasatiniba, sta bili v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter manjši tudi pri osebah s hudo okvaro jeter, in sicer C_{max} za 43%, AUC pa za 28% (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Izločanje dasatiniba in njegovih presnovkov preko ledvic je minimalno.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko dasatiniba so ovrednotili pri 104 pediatričnih bolnikih z levkemijo ali s solidnimi tumorji (72 jih je prejelo zdravilo v obliki tablet, 32 pa v obliki praška za peroralno suspenzijo).

V pediatrični farmakokinetični študiji je bila izpostavljenost dasatinibu (C_{avg} , C_{min} in C_{max}), normalizirana glede na odmerka, pri 21 bolnikih s KO-KML videti podobna kot pri 16 bolnikih s Ph+ ALL.

Bioekvivalenčna študija, s katero so vrednotili prašek za peroralno suspenzijo z referenčno farmacevtsko obliko v obliki tablet pri 77 odraslih bolnikih, je pokazala, da je izpostavljenost pri prašku za peroralno suspenzijo bila za 19% manjša kot pri referenčni tableti. Podatke o koncentraciji pri 32 pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili s praškom za peroralno suspenzijo v odmerku 72 mg/m², so združili s podatki pri tabletah za analizo populacijske farmakokinetike, ki je pokazala, da je izpostavljenost prašku za peroralno suspenzijo (izmerjeno s povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v odvisnosti od časa [C_{avgss}]) pri odmerku 72 mg/m² bila približno za 30% manjša kot pri uporabi tablete v odmerku 60 mg/m². Simulacija na osnovi modeliranja populacijske farmakokinetike (PPK) kaže, da se s priporočenim odmerjanjem na osnovi telesne mase, opisanim za prašek za peroralno suspenzijo v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila za prašek za peroralno suspenzijo, lahko pričakuje podobno izpostavljenost kot pri uporabi tablete v odmerku 60 mg/m². Te podatke je treba upoštevati, če bolniki preidejo z zdravljenja s praškom za peroralno suspenzijo na zdravljenje s tabletami ali obratno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil dasatiniba je bil ovrednoten z vrsto *in vitro* ter *in vivo* študij na miših, podganah, opicah in kuncih.

Do primarne toksičnosti je prišlo v gastrointestinalnem, hematopoetskem in limfoidnem sistemu. Pri podganah in opicah je bila gastrointestinalna toksičnost omejena z odmerkom; črevo je bilo konsistentno ciljni organ. Pri podganah so minimalno do blago zmanjšane eritrocitne parametre spremljale spremembe v kostnem mozgu; podobne spremembe so se z manjšo pojavnostjo pojavile tudi pri opicah. Pri podganah se je limfoidna toksičnost kazala z izginjanjem limfatičnega tkiva bezgavk, vranice in timusa ter zmanjšano težo limfatičnih organov. Spremembe v gastrointestinalnem, hematopoetskem in limfoidnem sistemu so bile po prekinitvi dajanja zdravila reverzibilne.

Pri opicah, ki so zdravilo prejemale do 9 mesecev, so bile spremembe v ledvicah omejene na mineralizacijo. Pri opicah so pri akutni študiji z enim peroralnim odmerkom opazili kožne krvavitve, vendar pa pri študijah s ponavljajočimi se odmerki kožnih krvavitev pri opicah ali podganah niso opazili. Pri podganah je dasatinib *in vitro* zaviral agregacijo trombocitov ter *in vivo* podaljšal čas krvavitve iz kutikule kremlja, vendar pa ni povzročil spontanih krvavitev.

Aktivnost dasatiniba pri hERG testih in testih na Purkynjevih vlaknih *in vitro* kaže na možnost podaljšanja repolarizacije ventriklov (QT interval), vendar pa *in vivo* pri študiji z enkratnim odmerkom na zavestnih opicah niso opazili sprememb QT intervala ali oblike zobcev na elektrokardiogramu.

Pri *in vitro* testih na bakterijskih celicah (Amesov test) dasatinib ni deloval mutageno in tudi ni bil genotoksičen pri *in vivo* študiji s podganjimi mikronukleusi. *In vitro* na delečih se ovarijskih celicah kitajskega hrčka je dasatinib deloval klastogeno.

V klasični študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah dasatinib ni vplival na plodnost samcev ali samic, je pa povzročal smrtnost zarodkov pri odmerkih, ki so bili podobni izpostavljenosti pri človeku. Prav tako je dasatinib pri študijah embriofetalnega razvoja pri podganah povzročal smrtnost zarodkov in s tem povezano manjše število mladičev. Pri podganah in kuncih so zasledili tudi spremembe na skeletu plodov. Ti učinki so se pojavili pri odmerkih, ki niso bili toksični za mater, kar kaže, da je dasatinib selektivno toksičen v obdobju reprodukcije, in sicer v obdobju od vgnežditve do zaključka organogeneze.

Pri miših je dasatinib povzročil imunosupresijo, ki je bila odvisna od odmerka in se je lahko učinkovito nadzirala z zmanjšanjem odmerka in/ali spremembo odmerne sheme. Pri *in vitro* testu "neutral red uptake phototoxicity" na mišjih fibroblastih je imel dasatinib fototoksični potencial. Ocenjeno je bilo, da dasatinib *in vivo*, po enkratnem peroralnem odmerku, ki so ga prejele samice brezdlakavih miši, ni bil fototoksičen. Izpostavljenost je ustrezala do 3-kratni izpostavljenosti človeka po prejetju priporočenega terapevtskega odmerka (na osnovi AUC).

V študiji kancerogenosti, ki je trajala dve leti, so podgane prejemale dnevne peroralne odmerke 0,3 mg/kg, 1 mg/kg in 3 mg/kg. Pri uporabi največjega odmerka je bil nivo plazemske izpostavljenosti (AUC) ekvivalenten izpostavljenosti pri človeku pri uporabi priporočenih začetnih odmerkov od 100 mg do 140 mg na dan. Opazili so statistično značilno povečanje v skupni pojavnosti ploščatoceličnega karcinoma in papiloma maternice in materničnega vratu pri samicah, ki so prejemale velike odmerke in adenoma prostate pri samcih, ki so prejemale majhne odmerke. Pomen ugotovitev študije kancerogenosti pri podganah za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza

natrijev karmelozat

emulzija simetikona

sestavljena iz:

simetikona,

polietilenglikol sorbitan tristearata,

polietoksilat stearata,

gliceridov,

metilceluloze,

ksantanskega gumija,

benzojske kisline,

sorbinske kisline,

žveplove kisline.

vinska kislina

brezvodni trinatrijev citrat

natrijev benzoat (E211)

koloidni hidrofobni silicijev dioksid

aroma mešanega jagodičevja [vsebuje benzilalkohol, žveplov dioksid (E220)]

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta plastenka

3 leti

Po rekonstituciji

Peroralna suspenzija je stabilna 60 dni. Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Rekonstituirano peroralno suspenzijo, zmešano z mlekom, jogurtom, jabolčnim sokom ali jabolčno čežano, lahko shranjujete pri temperaturi do 25 °C največ 1 uro.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

120 ml plastenka iz polietilena visoke gostote z za otroke varno zaporko iz polipropilena vsebuje 33 g praška za peroralno suspenzijo.

Velikost pakiranja: 1 plastenka

Vsako pakiranje vsebuje tudi nastavek iz polietilena nizke gostote, ki se ga potisne v plastenko in 12 ml brizgo za peroralno dajanje (brizga iz polipropilena in bat iz polietilena visoke gostote) v zapečateni plastični vreči.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanjem z zdravilom

Pred izdajo zdravila bolniku mora SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo pripraviti farmacevt ali ustrezno usposobljen zdravstveni delavec. Prašek za peroralno suspenzijo je sestavljen iz praškaste mešanice z učinkovino in pomožnimi snovmi, ki so na voljo v plastenki za rekonstitucijo. Po rekonstituciji plastenka vsebuje 99 ml peroralne suspenzije od katerih je 90 ml namenjenih odmerjanju in aplikaciji.

Pri rokovanju s praškom, ki se po nesreči raztrese iz plastenke, se priporoča uporabo rokavic iz lateksa ali nitrila za ustrezno odstranjevanje, da se zmanjša tveganje izpostavljenosti koži.

Navodila za rekonstitucijo praška za peroralno suspenzijo

Zdravilo SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo morate rekonstituirati v skladu z naslednjimi navodili:

Opomba: Če morate rekonstituirati več kot eno plastenko, najprej dokončajte z rekonstitucijo ene plastenke.

Pred začetkom rekonstitucije si umijte roke. Rekonstitucijo morate opraviti na čisti površini.

1. korak: Rahlo udarite po dnu vsake plastenke (vsebuje 33 g SPRYCEL praška za peroralno suspenzijo), da razrahljate prašek. Odstranite za otroke varno zaporko in tesnilno folijo. V plastenko naenkrat dodajte 77,0 ml prečiščene vode in plastenko tesno zaprite z zaporko.

2. korak: Platenko takoj obrnite in jo močno stresajte najmanj 60 sekund, da dobite enakomerno suspenzijo. Če so še vedno vidne grudice, nadaljujte s stresanjem, dokler grudice niso več vidne. Na ta način pri rekonstituciji nastane 90 ml (uporabni volumen) 10 mg/ml SPRYCEL peroralne suspenzije.

3. korak: Odstranite zaporko, v vrat plastenke potisnite nastavek in plastenko tesno zaprite z za otroke varno zaporko.

4. korak: Na nalepko plastenke zapišite datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane peroralne suspenzije (datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane peroralne suspenzije je 60 dni od datuma rekonstitucije).

5. korak: Platenko z vstavljenim nastavkom, navodilom za uporabo in brizgo za peroralno dajanje v originalni ovojni izdajte bolniku ali osebi, ki zanj skrbi. Bolnika ali osebo, ki zanj skrbi, opomnite, da mora pred vsako uporabo plastenko dobro pretresti.

Navodila za dajanje bolniku

- SPRYCEL peroralno suspenzijo vzemite na prazen ali poln želodec.
- Pred in po vsaki uporabi si umijte roke.
- Rekonstituirano peroralno suspenzijo shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.
- Preverite skupni predpisani odmerek in določite število potrebnih mililitrov (ml).
- Če je potrebna količina večja od 11 ml, jo morate razdeliti na 2 odmerka, kot je prikazano v preglednici 16.

Preglednica 16: Razdelitev odmerka peroralne suspenzije, ki je večji od 11 ml

Skupni predpisani odmerek (ml)	Prvi odmerek (ml)	Drugi odmerek (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Pred pripravo odmerka zdravila SPRYCEL peroralna suspenzija za dajanje bolniku si pripravite naslednje pripomočke:

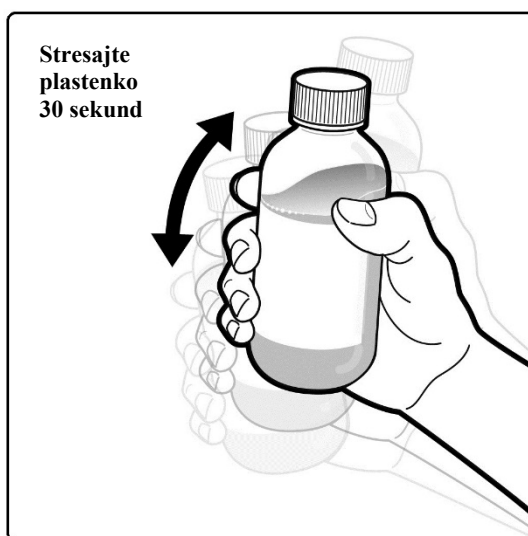
- Papirnato brisačo
- 1 plastenko z zdravilom SPRYCEL peroralna suspenzija, ki vsebuje belo do rumeno neprozorno suspenzijo.
- 12-ml brizgo za peroralno dajanje, ki je priložena plastenki.
- Majhno posodo, napolnjeno z vodo, ki jo boste uporabili pri spiranju brizge.



Previdno pripravite zdravilo SPRYCEL peroralna suspenzija za dajanje, odmerite odmerek in napolnite brizgo kot je prikazano v nadaljevanju:

1. Peroralno suspenzijo zdravila SPRYCEL v zaprti plastenki zmešajte s 30 sekundnim stresanjem.

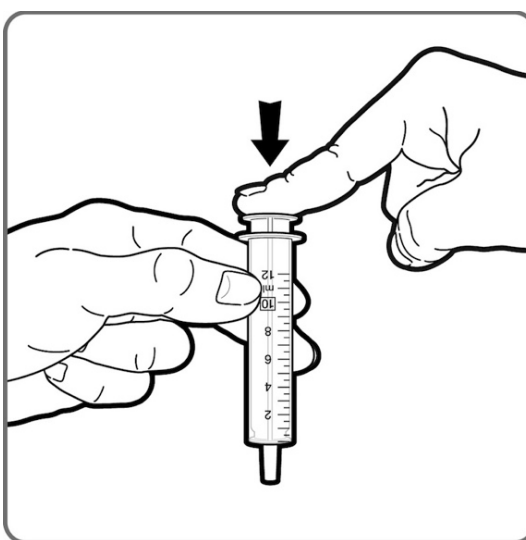
- Pred vsako uporabo dobro pretresite.



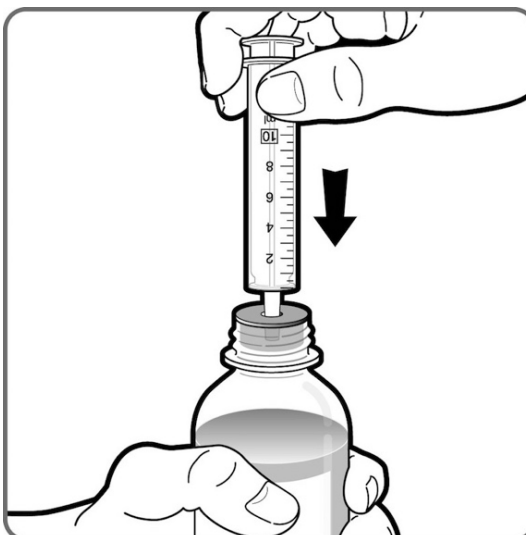
2. Odstranite zaporko s plastenke. Prepričajte se, da je nastavek na plastenki za namestitev brizge trdno pritrjen v plastenko.



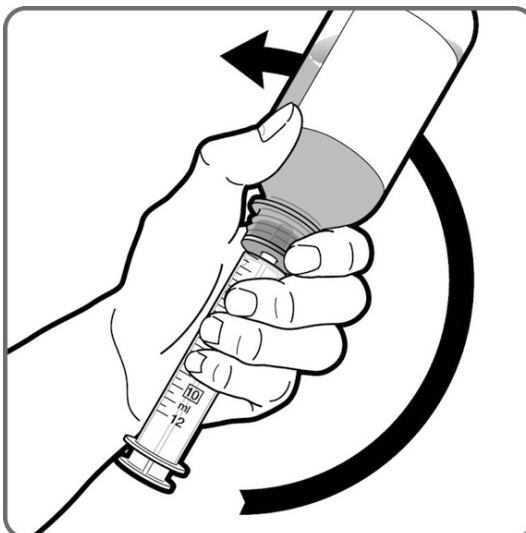
3. Oglejte si merilne oznake na strani brizge, da boste pred začetkom lahko videli koliko jo lahko napolnite. Upoštevajte, da so oznake na brizgi v ml. Poiščite oznako, ki ustreza odmerku, ki ga je predpisal zdravnik. Pred vsako uporabo poskrbite, da bo bat brizge potisnjen do spodnjega dela brizge.



4. S plastenko v pokončnem položaju konico brizge trdno pritrдите v nastavek v plastenki.

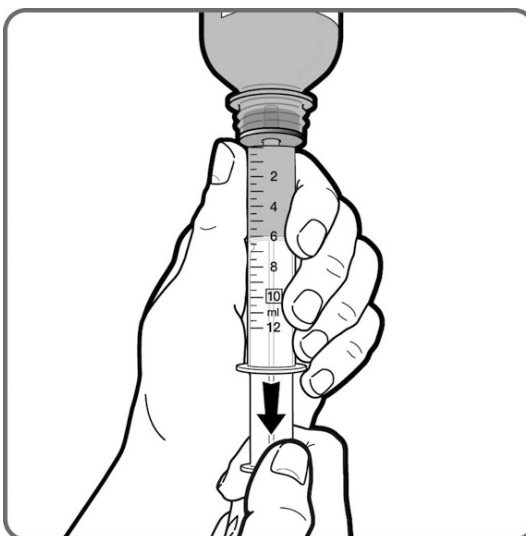


5. Konico brizge trdno držite v platenki in platenko obrnite tako, da bo brizga obrnjena navzdol.

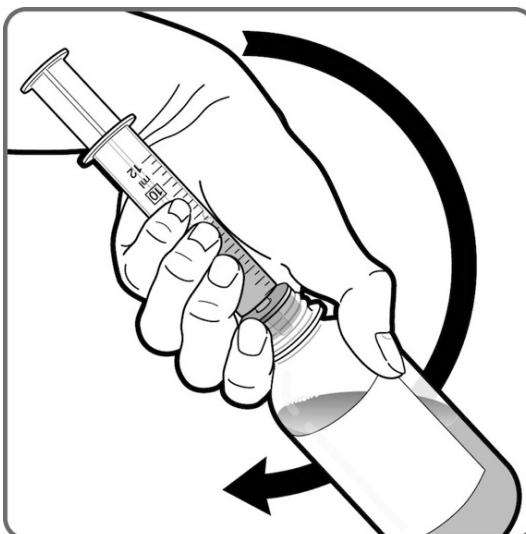


6. Počasi izvlecite predpisano količino peroralne suspenzije zdravila SPRYCEL s potegom bata brizge, dokler le-ta ne doseže oznake predpisanega odmerka.

- Držite bat, da preprečite njegovo morebitno premikanje. Morda je prisoten vakuum, ki lahko bat potiska nazaj v brizgo.
- Če celotnega predpisanega odmerka ne morete dobiti iz ene platenke, uporabite še drugo platenko. Poskrbite, da boste pred uporabo pretresli tudi drugo platenko.



7. Konico brizge trdno držite v platenki, platenko pa obrnite tako, da bo brizga zopet zgoraj.



8. Brizgo odstranite iz plastenke, pri tem pa pazite, da ne boste pritisnili na bat.



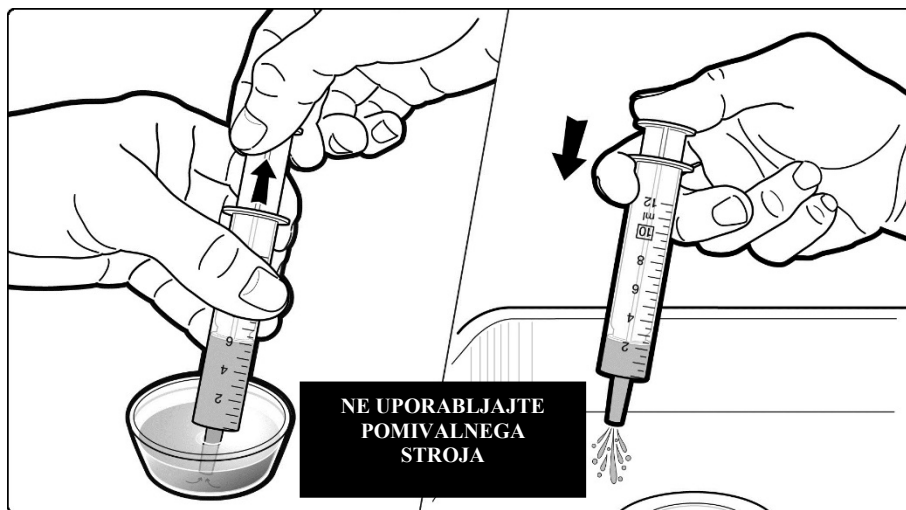
9. Medtem, ko je bolnik v pokončnem položaju, namestite konico brizge v usta med notranjo stran lica in jezik. Počasi potiskajte bat navzdol, dokler ne iztisnete celotnega odmerka.

- Preverite, če je bolnik pogoltnil celoten odmerek.
- Če je za dajanje celotnega predpisanega odmerka potrebna še uporaba drugega odmerka, ponovite korake od 3 do 10.
- Namestite zaporko nazaj na plastenko in jo tesno zaprite. Shranjujte v pokončnem položaju.

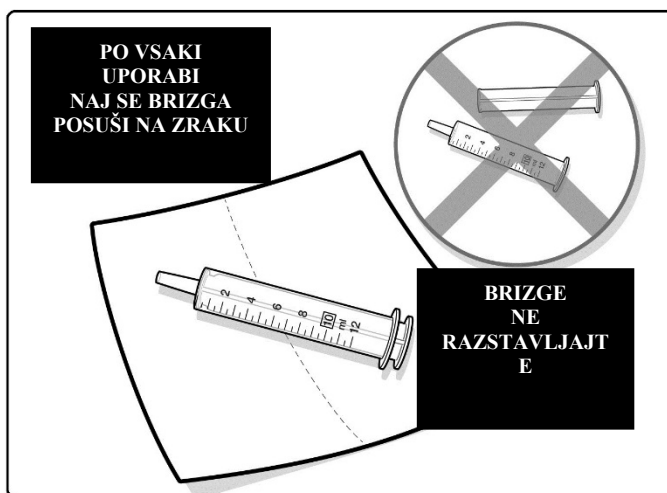


10. Zunanost in notranost brizge po vsaki uporabi izperite z vodo in pustite, da se pred uporabo naslednji dan posuši na zraku.

- Ne perite v pomivalnem stroju.
- Brizge ne razstavljajte, da preprečite morebitne poškodbe.



11. Za navodila glede odstranjevanja neuporabljenega zdravila, brizge in plastenke glejte navodilo za uporabo (poglavje 5 'Shranjevanje zdravila SPRYCEL').



Po rekonstituciji se peroralno suspenzijo lahko daje le s pomočjo brizge za peroralno dajanje, ki je priložena vsakemu pakiranju. Za podrobnejša navodila za uporabo glejte navodilo za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/363/016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. november 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

SPRYCEL filmsko obložene tablete
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

SPRYCEL 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15 Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare V14 DD39
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

▪ Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

▪ Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

**ŠKATLA IN NALEPKA ZA VSEBNIK
ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE**

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 20 mg filmsko obložene tablete
dasatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet
60 x 1 filmsko obložena tableta
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/363/004 - 56 filmsko obloženih tablet (pretisni omoti)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 filmsko obložena tableta (enoodmerni pretisni omoti)
EU/1/06/363/001 - 60 filmsko obloženih tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla:
sprycel 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Škatla:
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Škatla:
PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 20 mg tablete
dasatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Koledarsko pakiranje:

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

**ŠKATLA IN NALEPKA ZA VSEBNIK
ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE**

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 50 mg filmsko obložene tablete
dasatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet
60 x 1 filmsko obložena tableta
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/363/005 - 56 filmsko obloženih tablet (pretisni omoti)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 filmsko obložena tableta (enoodmerni pretisni omoti)
EU/1/06/363/002 - 60 filmsko obloženih tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla:
sprycel 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Škatla:
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Škatla:
PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 50 mg tablete
dasatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Koledarsko pakiranje:

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

**ŠKATLA IN NALEPKA ZA VSEBNIK
ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE**

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 70 mg filmsko obložene tablete
dasatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 70 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet
60 x 1 filmsko obložena tableta
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/363/006 - 56 filmsko obloženih tablet (pretisni omoti)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 filmsko obložena tableta (enoodmerni pretisni omoti)
EU/1/06/363/003 - 60 filmsko obloženih tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla:
sprycel 70 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Škatla:
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Škatla:
PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 70 mg tablete
dasatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Koledarsko pakiranje:

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

**ŠKATLA IN NALEPKA ZA VSEBNIK
ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE**

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 80 mg filmsko obložene tablete
dasatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 x 1 filmsko obložena tableta
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 filmsko obložena tableta (enoodmerni pretisni omoti)
EU/1/06/363/012 - 30 filmsko obloženih tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla:
sprycel 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Škatla:
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Škatla:
PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 80 mg tablete
dasatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

**ŠKATLA IN NALEPKA ZA VSEBNIK
ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE**

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 100 mg filmsko obložene tablete
dasatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 x 1 filmsko obložena tableta
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 filmsko obložena tableta (enoodmerni pretisni omoti)
EU/1/06/363/010 - 30 filmsko obloženih tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla:
sprycel 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Škatla:
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Škatla:
PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 100 mg tablete
dasatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA VSEBNIK
ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

SPRYCEL 140 mg filmsko obložene tablete
dasatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 140 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo monohidrat.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 x 1 filmsko obložena tableta
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 filmsko obložena tableta (enoodmerni pretisni omoti)
EU/1/06/363/014 - 30 filmsko obloženih tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla:
sprycel 140 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Škatla:
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Škatla:
PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

SPRYCEL 140 mg tablete
dasatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA VSEBNIK****1. IME ZDRAVILA**

SPRYCEL 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
dasatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena platenka praška za peroralno suspenzijo vsebuje 990 mg dasatiniba (v obliki monohidrata). Po rekonstituciji ena platenka vsebuje 99 mL peroralne suspenzije. En ml peroralne suspenzije vsebuje 10 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje saharozo, natrij, natrijev benzoat, benzojsko kislino, benzilalkohol in žveplov dioksid (E220).

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za peroralno suspenzijo

Škatla:

1 platenka s 33 g praška
1 nastavek za platenko
1 brizga za peroralno dajanje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba po rekonstituciji

Po rekonstituciji platenko pred vsako uporabo dobro pretresite.

Uporabite brizgo za peroralno dajanje, ki je priložena ovojnini.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Prašek: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Po rekonstituciji Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Neuporabljeno suspenzijo zavrzite 60 dni po rekonstituciji.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/363/016

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla:

sprycel 10 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Škatla:

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Škatla:

PC

SN

NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

SPRYCEL 20 mg filmsko obložene tablete
SPRYCEL 50 mg filmsko obložene tablete
SPRYCEL 70 mg filmsko obložene tablete
SPRYCEL 80 mg filmsko obložene tablete
SPRYCEL 100 mg filmsko obložene tablete
SPRYCEL 140 mg filmsko obložene tablete
dasatinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo SPRYCEL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SPRYCEL
3. Kako jemati zdravilo SPRYCEL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila SPRYCEL
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo SPRYCEL in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo SPRYCEL vsebuje učinkovino dasatinib. Zdravilo uporabljamo za zdravljenje kronične mieloične levkemije (KML) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih najmanj 1 leto. Levkemija je rakava bolezen belih krvnih celic. Bele krvne celice sodelujejo pri obrambi organizma pred okužbami. Pri bolnikih s KML se bele krvne celice, imenovane granulociti, nenadzorovano delijo. Zdravilo SPRYCEL zavira deljenje teh levkemičnih celic.

Zdravilo SPRYCEL uporabljamo tudi za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) s prisotnostjo kromosoma Philadelphia (Ph⁺), pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih najmanj 1 leto ter KML v obdobju limfoblastne preobrazbe pri odraslih, pri katerih so bila predhodna zdravljenja neuspešna. Pri bolnikih z ALL se bele krvne celice, imenovane limfociti, prehitro delijo in nato prepočasi propadajo. Zdravilo SPRYCEL zavira deljenje teh levkemičnih celic.

Če imate o delovanju zdravila SPRYCEL kakršno koli vprašanje, ali če vas zanima, zakaj vam je bilo to zdravilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SPRYCEL

Ne jemljite zdravila SPRYCEL

- če ste **alergični** na dasatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če mislite, da bi lahko bili alergični, se posvetujte z zdravnikom.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila SPRYCEL se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če jemljete **zdravila za redčenje krvi** ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov (glejte “Druga zdravila in zdravilo SPRYCEL”)
- če imate težave z jetri ali srcem, ali ste jih imeli v preteklosti
- če med jemanjem zdravila SPRYCEL začnete **težko dihati, začutite bolečino v prsih ali** začnete **kašljati**, je to lahko znak zastajanja tekočine v pljučih ali prsnem košu (kar je lahko pogostejše pri bolnikih, starih 65 let in starejših) ali posledica sprememb v krvnih žilah, ki s krvjo oskrbujejo pljuča
- če ste kdaj bili ali ste okuženi z virusom hepatitisa B. Zdravilo SPRYCEL namreč lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B, kar utegne biti v nekaterih primerih smrtno nevarno. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik skrbno pregledal bolnike glede znakov te okužbe.
- če se pojavijo modrice, krvavitve, zvišana telesna temperatura, utrujenost in zmedenost v času zdravljenja z zdravilom SPRYCEL se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodb krvnih žil imenovane trombotična mikroangiopatija (TMA).

Zdravnik bo redno nadziral vaše zdravstveno stanje in preverjal, če ima zdravilo SPRYCEL želeni učinek. Med jemanjem zdravila SPRYCEL je treba redno opravljati krvne preiskave.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, mlajšim od enega leta. Izkušenj z uporabo zdravila SPRYCEL v tej starostni skupini je malo. Pri otroku, ki jemlje zdravilo SPRYCEL, bo zdravnik skrbno nadziral rast in razvoj kosti.

Druga zdravila in zdravilo SPRYCEL

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo SPRYCEL se v glavnem presnavlja v jetrih. Določena zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila SPRYCEL, če jih jemljete skupaj.

Zdravila, ki jih ne smete uporabljati skupaj z zdravilom SPRYCEL, so:

- ketokonazol, itrakonazol - **antimikotika**,
- eritromicin, klaritromicin, telitromicin - **antibiotiki**,
- ritonavir - **protivirusno zdravilo**,
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital - zdravila za zdravljenje **epilepsije**,
- rifampicin - zdravilo za zdravljenje **tuberkuloze**,
- famotidin, omeprazol - zdravila za **zaviranje izločanja želodčne kisline**,
- šentjanževka - zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje **depresije** in drugih stanj (znana tudi kot *Hypericum perforatum*), ki ga lahko dobite brez recepta.

Zdravil, ki nevtralizirajo želodčno kislino (**antacidi**, kot sta aluminijev hidroksid ali magnezijev hidroksid), **ne smete jemati 2 uri pred ali 2 uri po jemanju zdravila SPRYCEL**.

Obvestite zdravnika, če jemljete **zdravila za redčenje krvi** ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov.

Zdravilo SPRYCEL skupaj s hrano in pijačo

Zdravila SPRYCEL ne smete jemati skupaj z grenivko ali sokom grenivke.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, **to nemudoma povejte zdravniku. Zdravila SPRYCEL se med nosečnostjo ne sme uporabljati**, če to ni nujno potrebno. Zdravnik vam bo pojasnil možna tveganja, ki so povezana z jemanjem zdravila SPRYCEL med nosečnostjo. Med zdravljenjem z zdravilom SPRYCEL morajo tako moški kot ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Če dojite, to povejte zdravniku. Med jemanjem zdravila SPRYCEL morate z dojenjem prenehati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

V primeru pojava neželenih učinkov, kot sta omotica ali zamegljen vid, bodite pri upravljanju vozil in strojev še posebej previdni.

Zdravilo SPRYCEL vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo SPRYCEL

Zdravilo SPRYCEL vam sme predpisati le zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju levkemije. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo SPRYCEL se lahko predpiše odraslim in otrokom, starim najmanj 1 leto.

Priporočeni začetni odmerek za odrasle bolnike s KML v kroničnem obdobju je 100 mg enkrat na dan.

Priporočeni začetni odmerek za odrasle bolnike s KML v obdobju pospešenega poteka ali blastne krize ali pri bolnikih s Ph+ ALL je 140 mg enkrat na dan.

Pri otrocih s KML v kroničnem obdobju ali Ph+ ALL odmerjanje temelji na telesni masi.

Zdravilo SPRYCEL se uporablja peroralno enkrat na dan v obliki SPRYCEL tablet ali SPRYCEL praška za peroralno suspenzijo. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, uporaba zdravila SPRYCEL v obliki tablet ni priporočljiva. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, in bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo. Pri zamenjavi farmacevtske oblike (npr. tablet in praška za peroralno suspenzijo) se lahko spremeni odmerek, zato sami ne smete preiti z ene na drugo obliko.

Zdravnik bo ustrezno obliko zdravila in odmerek določil na osnovi telesne mase, morebitnih neželenih učinkov in odziva na zdravljenje. Začetni odmerek zdravila SPRYCEL za otroka se izračuna na osnovi telesne mase, kot je prikazano v nadaljevanju:

Telesna masa (kg)^a	Dnevni odmerek (mg)
10 do manj kot 20 kg	40 mg
20 do manj kot 30 kg	60 mg
30 do manj kot 45 kg	70 mg
najmanj 45 kg	100 mg

^a Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg, uporaba tablet ni priporočljiva; pri teh bolnikih je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo.

Priporočila za odmerjanje zdravila SPRYCEL pri otrocih, mlajših od 1 leta, niso na voljo.

V skladu z odzivom na zdravljenje vam lahko zdravnik odmerek poveča ali zmanjša ali pa zdravljenje celo za krajši čas prekine. Če vam zdravnik predpiše večji ali manjši odmerek, boste morda morali jemati kombinacijo tablet različnih jakosti.

Tablete se lahko nahajajo v pakiranjih, ki vsebujejo koledarsko označene pretisne omote. To so pretisni omoti, na katerih so označeni dnevi v tednu. Puščice kažejo na naslednjo tableto, ki jo morate vzeti glede na vaš režim zdravljenja.

Kako jemati zdravilo SPRYCEL

Tablete jemljite vsak dan ob istem času. Tablete pogoltnite cele. **Tablet ne smete drobiti, razpolavljati ali žvečiti.** Ne jemljite zdrobljenih tablet. Če zdrobite, razpolovite, žvečite ali raztopite tablete, ne morete vedeti zagotovo, če boste prejeli pravi odmerek. SPRYCEL tablete lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Posebna navodila za ravnanje z zdravilom SPRYCEL

Verjetnost, da bi se SPRYCEL tablete zdrobile je sicer majhna, vendar pa se osebam, ki niso bolniki, kljub temu pri rokovanju z zdravilom SPRYCEL priporoča uporabo rokavic.

Kako dolgo jemati zdravilo SPRYCEL

Zdravilo SPRYCEL jemljite vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte z jemanjem zdravila. Poskrbite, da boste zdravilo SPRYCEL jemali tako dolgo, kot vam je bilo predpisano.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila SPRYCEL, kot bi smeli

Če ste slučajno vzeli preveč tablet, se **nemudoma** posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo SPRYCEL

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Naslednji predvideni odmerek vzemite ob običajnem času.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji znaki so lahko znaki resnih neželenih učinkov:

- bolečina v prsih, težko dihanje, kašelj ali omedlevica;
- **nepojasnjena krvavitev ali nastanek modrice** brez predhodne poškodbe;
- kri v izbljuvku, blatu ali urinu ali blato črne barve;
- **bolezenski znaki okužbe**, kot sta zvišana telesna temperatura ali huda mrzlica;
- zvišana telesna temperatura, vnetje ustne votline ali žrela, pojav mehurjev ali luščenja na koži in/ali sluznicah.

Če opazite kar koli od zgoraj navedenega, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom**.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- **Okužbe** (vključno z bakterijskimi, virusnimi in glivičnimi okužbami).
- **Srce in pljuča:** zasoplost.
- **Prebavne težave:** driska, siljenje na bruhanje ali bruhanje.
- **Koža, lasje, oči in splošno:** kožni izpuščaji, zvišana telesna temperatura, oteklina obraza, dlani in stopal, glavobol, občutek utrujenosti ali šibkosti in krvavitve.
- **Bolečina:** bolečina v mišicah (med zdravljenjem ali po prekinitvi zdravljenja) in bolečine v trebuhu.
- **Preiskave lahko pokažejo:** zmanjšano število trombocitov, zmanjšano število belih krvnih celic (nevtropenija), anemijo in tekočino okrog pljuč.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- **Okužbe:** pljučnica, okužba s herpesvirusi (vključno s citomegalovirusom – CMV), okužba zgornjih dihal in resna okužba krvi ali tkiv (tudi občasni primeri s smrtnimi izidi).
- **Srce in pljuča:** razbijanje srca, motnje srčnega ritma, kongestivno srčno popuščanje, oslabele srčne mišice, visok krvni tlak, zvišan krvni tlak v pljučih in kašelj.
- **Prebavne težave:** motnje apetita, motnje okušanja, napihnjen ali napet trebuh, vnetje debelega črevesa, zaprtost, zgaga, razjede v ustih, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase in vnetje želodca.
- **Koža, lasje, oči in splošno:** zbadanje v koži, srbenje, suha koža, akne, vnetje kože, nenehno piskanje ali zvenenje v ušesih, izguba las, prekomerno znojenje, motnje vida (vključno z zamegljenim in okrnjenim vidom), suhe oči, modrice, depresija, nespečnost, rdečica, omotica, obtolčenine (modrice), neješčnost, somnolenca (bolezenska zaspanost) in generalizirani edem.
- **Bolečina:** bolečine v sklepih, oslabele mišice, bolečine v prsih, bolečina v dlaneh ali stopalih, mrzlica, okorelost mišic in sklepov ter mišični krči.

- **Preiskave lahko pokažejo:** tekočino okrog srca, tekočino v pljučih, motnje srčnega ritma, febrilno nevtropenijo, krvavitve v prebavilih in zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- **Srce in pljuča:** srčna kap (tudi s smrtnim izidom), vnetje fibrozne vreče, ki obdaja srce, motnje srčnega ritma, bolečina v prsnem košu zaradi slabe prekrvavitve srčne mišice (angina pectoris), nizek krvni tlak, zoženje dihalnih poti, ki lahko povzroči težave z dihanjem, astma in zvišan krvni tlak v pljučnih arterijah (krvnih žilah v pljučih).
- **Prebavne težave:** vnetje trebušne slinavke, peptična razjeda, vnetje požiralnika, oteklina trebuha, razpoka kože ob zadnjiku, težave pri požiranju, vnetje žolčnika, zastoj žolča in gastroezofagealni refluks (zatekanje kisline in druge vsebine iz želodca nazaj v žrelo).
- **Koža, lasje, oči in splošno:** alergijska reakcija, vključno s pojavom občutljivih rdečih vozličev na koži (nodozni eritem), tesnoba, zmedenost, nihanje razpoloženja, zmanjšanje želje po spolnosti, omedlevica, tresenje, vnetje oči z rdečino ali bolečino, bolezen kože, za katero je značilen pojav občutljivih, rdečih, dobro omejenih sprememb na koži, ki ga spremlja nenadno zvišanje telesne temperature in povečanje števila belih krvnih celic (nevtrofilna dermatosa), izguba sluha, občutljivost za svetlobo, okvara vida, povečano solzenje, spremembe obarvanosti kože, vnetje podkožnega maščevja, kožna razjeda, pojav mehurjev na koži, spremembe na nohtih, spremembe na laseh, kožna reakcija na dlaneh in stopalih, odpoved ledvic, pogosto uriniranje, čezmeren razvoj tkiva dojke pri moških, težave z menstruacijo, splošna oslabelost in slabo počutje, zmanjšano delovanje ščitnice, izguba ravnotežja pri hoji, osteonekroza (bolezen z zmanjšano prekrvavljenostjo kosti, kar lahko povzroči izgubo in odmrtje kosti), vnetje sklepov in oteklina kože kjer koli na telesu.
- **Bolečina:** vnetje ven, ki lahko povzroči rdečino, občutljivost in oteklino ter vnetje kit.
- **Možgani:** izguba spomina.
- **Preiskave lahko pokažejo:** nenormalne rezultate krvnih preiskav, lahko pa tudi okvaro delovanja ledvic zaradi odpadnih produktov odmirajočega tumorja (sindrom tumorske lize), nizko vrednost albumina v krvi, zmanjšanje števila limfocitov (vrsta belih krvnih celic) v krvi, visoko vrednost holesterola v krvi, otekle bezgavke, krvavitev v možganih, nepravilno električno aktivnost srca, povečanje srca, vnetje jeter, beljakovine v urinu, zvišano vrednost kreatin fosfokinaze (encim, ki se pretežno nahaja v srcu, možganih in skeletnih mišicah), zvišano vrednost troponina (encim, ki se pretežno nahaja v srčni in skeletni mišičnini) in zvišano vrednost gama-glutamilttransferaze (encim, ki se pretežno nahaja v jetrih), tekočina mlečnega videza okrog pljuč (hilotoraks).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- **Srce in pljuča:** povečanje desnega srčnega prekata, vnetje srčne mišice, skupek stanj, ki so posledica ovirane oskrbe srčne mišice s krvjo (akutni koronarni sindrom), srčni zastoj (prekinitev iztoka krvi iz srca), bolezen koronarnih (srčnih) arterij, vnetje tkiva, ki obdaja srce in pljuča, krvni strdki in krvni strdki v pljučih.
- **Prebavne težave:** izguba nujno potrebnih hranil, kot so beljakovine, iz prebavil, zapora črevesa, analna fistula (nenormalna odprtina, ki povezuje anus s kožo okoli anusa), okvara delovanja ledvic in sladkorna bolezen.
- **Koža, lasje, oči in splošno:** krči, vnetje očesnega živca s posledično popolno ali delno izgubo vida, pojav škrlatno-modrih lis na koži, nenormalno močno delovanje ščitnice, vnetje ščitnice, ataksija (motena usklajenost mišičnih gibov), težave pri hoji, spontani splav, vnetje kožnih krvnih žil in razraščanje kožnega veziva.
- **Možgani:** možganska kap, prehodni nevrološki izpadi zaradi pomanjkljive prekrvavitve možganov, paraliza obraznega živca in demenca.
- **Imunski sistem:** resna alergijska reakcija.
- **Mišično-skeletni sistem in vezivno tkivo:** zapoznelo zaprtje zaobljenih delov kosti, ki tvorijo sklepe (epifize), počasnejša ali zaostala rast.

Ostali neželeni učinki, o katerih obstajajo poročila, njihova pogostnost pa ni znana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- Vnetje pljuč
- Krvavitev v želodcu ali črevesu, ki se lahko konča s smrtjo

- Ponovitev (reaktivacija) okužbe s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti (okužba jeter)
- Reakcijo z zvišano telesno temperaturo in pojavom mehurjev na koži ter razjed na sluznicah
- Bolezen ledvic s simptomi, ki vključujejo oteklino in nenormalne rezultate laboratorijskih preiskav, kot so prisotnost beljakovin v urinu in znižane vrednosti beljakovin v krvi
- Poškodbe krvnih žil imenovane trombotična mikroangiopatija (TMA), vključno z zmanjšanim številom rdečih krvnih celic, trombocitov in nastankom krvnih strdkov.

Nekatere od neželenih učinkov bo zdravnik med zdravljenjem redno nadziral.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila SPRYCEL

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke, pretisnem omotu ali škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SPRYCEL

- Učinkovina je dasatinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ali 140 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so:
 - *Jedro tablete:* laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 "Zdravilo SPRYCEL vsebuje laktozo"), mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hidroksipropilceluloza in magnezijev stearat.
 - *Filmska obloga:* hipromeloza, titanov dioksid (E171) in makrogol 400.

Izgled zdravila SPRYCEL in vsebina pakiranja

SPRYCEL 20 mg: bele do sivobelega, bikonveksne in okrogle filmsko obložene tablete z oznako "BMS" na eni in "527" na drugi strani.

SPRYCEL 50 mg: bele do sivobelega, bikonveksne in ovalne filmsko obložene tablete z oznako "BMS" na eni in "528" na drugi strani.

SPRYCEL 70 mg: bele do sivobelega, bikonveksne in okrogle filmsko obložene tablete z oznako "BMS" na eni in "524" na drugi strani.

SPRYCEL 80 mg: bele do sivobelega, bikonveksne in trikotne filmsko obložene tablete z oznako "BMS 80" na eni in "855" na drugi strani.

SPRYCEL 100 mg: bele do sivobelega, bikonveksne in ovalne filmsko obložene tablete z oznako "BMS 100" na eni in "852" na drugi strani.

SPRYCEL 140 mg: bele do sivobebe, bikonveksne in okrogle filmsko obložene tablete z oznako "BMS 140" na eni in "857" na drugi strani.

Zdravilo SPRYCEL 20 mg, 50 mg ali 70 mg filmsko obložene tablete je na voljo v škatlah s 56 filmsko obloženimi tabletami v 4 koledarsko označenih pretisnih omotih (en pretisni omot vsebuje 14 tablet) in v škatlah s 60 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih, enoodmernih pretisnih omotih. Na voljo je tudi v plastenkah z za otroke varnimi zaporkami, ki vsebujejo 60 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

Zdravilo SPRYCEL 80 mg, 100 mg ali 140 mg filmsko obložene tablete je na voljo v škatlah s 30 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih, enoodmernih pretisnih omotih. Na voljo je tudi v plastenkah z za otroke varnimi zaporkami, ki vsebujejo 30 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.emea.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo

SPRYCEL 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo dasatinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo SPRYCEL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SPRYCEL
3. Kako jemati zdravilo SPRYCEL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila SPRYCEL
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo SPRYCEL in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo SPRYCEL vsebuje učinkovino dasatinib. Zdravilo uporabljamo za zdravljenje kronične mieloične levkemije (KML) in akutne limfoblastne levkemije (ALL) s prisotnostjo kromosoma Philadelphia (Ph+) pri mladostnikih in otrocih, starih najmanj eno leto. Levkemija je rakava bolezen belih krvnih celic. Bele krvne celice sodelujejo pri obrambi organizma pred okužbami. Pri bolnikih s KML se bele krvne celice, imenovane granulociti, nenadzorovano delijo. Zdravilo SPRYCEL zavira deljenje teh levkemičnih celic.

Če imate o delovanju zdravila SPRYCEL kakršno koli vprašanje, ali če vas zanima, zakaj je bilo to zdravilo predpisano vam ali vašemu otroku, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SPRYCEL

Ne jemljite zdravila SPRYCEL

- če ste **alergični** na dasatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če mislite, da bi lahko bili vi ali vaš otrok alergični, se posvetujte z zdravnikom.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila SPRYCEL se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če jemljete **zdravila za redčenje krvi** ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov (glejte "Druga zdravila in zdravilo SPRYCEL")
- če imate težave z jetri ali s srcem, ali ste jih imeli v preteklosti
- če med jemanjem zdravila SPRYCEL začnete **težko dihati, začutite bolečino v prsih ali začnete kašljati**, je to lahko znak zastajanja tekočine v pljučih ali prsnem košu (kar je lahko pogostejše pri bolnikih, starih 65 let ali starejših) ali posledica sprememb v krvnih žilah, ki s krvjo oskrbujejo pljuča
- če ste kdaj bili ali ste okuženi z virusom hepatitisa B. Zdravilo SPRYCEL namreč lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B, kar utegne biti v nekaterih primerih smrtno nevarno. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik skrbno pregledal bolnike glede znakov te okužbe.

- če se pojavijo modrice, krvavitve, zvišana telesna temperatura, omotica in zmedenost v času zdravljenja z zdravilom SPRYCEL se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodb krvnih žil imenovane trombotična mikroangiopatija (TMA).

Zdravnik bo redno nadziral vaše zdravstveno stanje in preverjal, če ima zdravilo SPRYCEL želeni učinek. Med jemanjem zdravila SPRYCEL bodo vam ali vašemu otroku redno opravljali krvne preiskave.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, mlajšim od enega leta.

Pri otroku, ki jemlje zdravilo SPRYCEL, bo zdravnik skrbno nadziral rast in razvoj kosti.

Druga zdravila in zdravilo SPRYCEL

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo SPRYCEL se v glavnem presnavlja v jetrih. Določena zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila SPRYCEL, če jih jemljete skupaj.

Zdravila, ki jih ne smete uporabljati skupaj z zdravilom SPRYCEL, so:

- ketokonazol, itrakonazol - **antimikotika**,
- eritromicin, klaritromicin, telitromicin - **antibiotiki**,
- ritonavir - **protivirusno zdravilo**,
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital - zdravila za zdravljenje **epilepsije**,
- rifampicin - zdravilo za zdravljenje **tuberkuloze**,
- famotidin, omeprazol - zdravila za **zaviranje izločanja želodčne kisline**,
- šentjanževka - zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje **depresije** in drugih stanj (znana tudi kot *Hypericum perforatum*), ki ga lahko dobite brez recepta.

Zdravil, ki nevtralizirajo želodčno kislino (**antacidi**, kot sta aluminijev hidroksid ali magnezijev hidroksid), **ne smete jemati 2 uri pred ali 2 uri po jemanju zdravila SPRYCEL**.

Obvestite zdravnika, če jemljete **zdravila za redčenje krvi** ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov.

Zdravilo SPRYCEL skupaj s hrano in pijačo

Zdravila SPRYCEL ne smete jemati skupaj z grenivko ali s sokom grenivke.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, **to nemudoma povejte zdravniku**. **Zdravila SPRYCEL se med nosečnostjo ne sme uporabljati**, če to ni nujno potrebno. Zdravnik vam bo pojasnil možna tveganja, ki so povezana z jemanjem zdravila SPRYCEL med nosečnostjo.

Med zdravljenjem z zdravilom SPRYCEL morajo tako moški kot ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Če dojite, to povejte zdravniku. Med jemanjem zdravila SPRYCEL morate z dojenjem prenehati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

V primeru pojava neželenih učinkov, kot sta omotica ali zamegljen vid, bodite pri upravljanju vozil in strojev še posebej previdni.

Zdravilo SPRYCEL vsebuje saharozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Vsebuje 0,29 g saharoze na ml peroralne suspenzije. To morajo upoštevati sladkorni bolniki. Lahko škoduje zobem.

Zdravilo SPRYCEL vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 2,1 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na ml SPRYCEL peroralne suspenzije. Pri največjem dnevnem odmerku 16 ml peroralne suspenzije to po priporočilih SZO ustreza 1,7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo.

Zdravilo SPRYCEL vsebuje benzojsko kislino in natrijev benzoat

Zdravilo SPRYCEL vsebuje 0,25 mg benzojske kisline v enem ml peroralne suspenzije in 0,25 mg natrijevega benzoata v enem ml peroralne suspenzije.

Benzojska kislina/benzoat lahko poveča tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

Zdravilo SPRYCEL vsebuje benzilalkohol

Zdravilo SPRYCEL vsebuje 0,017 mg benzilalkohola v enem ml peroralne suspenzije.

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Uporaba zdravila SPRYCEL med nosečnostjo ni priporočljiva. Če ste noseči ali če dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v vašem telesu in povzročijo neželeni učinek, imenovan »metabolična acidoza«.

Vprašajte zdravnika ali farmacevta za nasvet, če imate bolezen jeter ali ledvic. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v vašem telesu in povzročajo neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

Zdravilo SPRYCEL vsebuje žveplov dioksid (E220)

Redko lahko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

3. Kako jemati zdravilo SPRYCEL

Zdravilo SPRYCEL vam sme predpisati le zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju levkemije. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo SPRYCEL peroralna suspenzija se jemlje enkrat na dan. Ustrezen odmerek bo določil zdravnik na osnovi telesne mase. Začetni odmerek zdravila SPRYCEL se izračuna na osnovi telesne mase, kot je prikazano v nadaljevanju:

Telesna masa (kg)	Dnevni odmerek, ml (mg)
5 do manj kot 10 kg	4 ml (40 mg)
10 do manj kot 20 kg	6 ml (60 mg)
20 do manj kot 30 kg	9 ml (90 mg)
30 do manj kot 45 kg	10,5 ml (105 mg)
najmanj 45 kg	12 ml (120 mg)

Zdravilo SPRYCEL je na voljo tudi v obliki tablet za uporabo pri odraslih in otrocih, starejših od enega leta, in s telesno maso najmanj 10 kg. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 10 kg in bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, je treba uporabljati prašek za peroralno suspenzijo. Pri zamenjavi farmacevtske oblike (npr. tablet in praška za peroralno suspenzijo) se lahko spremeni odmerek, zato sami ne smete preiti z ene na drugo obliko. Ustrezno obliko zdravila in odmerek bo določil zdravnik na osnovi telesne mase, morebitnih neželenih učinkov in odziva na zdravljenje.

Priporočila za odmerjanje zdravila SPRYCEL pri otrocih, mlajših od 1 leta, niso na voljo.

V skladu z odzivom na zdravljenje vam lahko zdravnik odmerek poveča ali zmanjša ali pa zdravljenje celo za krajši čas prekine.

Kako jemati zdravilo SPRYCEL

Pred izdajo zdravila bo farmacevt ali ustrezno usposobljen zdravstveni delavec SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo najprej pripravil (zmešal tako, da nastane tekočina) in vam zdravilo nato izdal v obliki SPRYCEL peroralne suspenzije.

Zdravilo SPRYCEL jemljite vsak dan ob istem času. Zdravilo SPRYCEL lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. SPRYCEL peroralno suspenzijo lahko zmešate z mlekom, jogurtom, jabolčnim sokom ali jabolčno čežano.

Za navodila za dajanje odmerka SPRYCEL peroralne suspenzije glejte "Navodila za dajanje bolniku" na koncu tega navodila.

Posebna navodila za ravnanje z zdravilom SPRYCEL

Priporočljivo je, da osebe, ki niso bolniki, pri rokovanju z zdravilom SPRYCEL uporabljajo rokavice. Nosečnice ali doječe matere se morajo izogibati izpostavljenosti zdravilu SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo.

Kako dolgo jemati zdravilo SPRYCEL

Zdravilo SPRYCEL jemljite vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte z jemanjem zdravila. Poskrbite, da boste zdravilo SPRYCEL jemali tako dolgo, kot vam je bilo predpisano.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila SPRYCEL, kot bi smeli

Če ste slučajno vzeli prevelik odmerek, se **nemudoma** posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo SPRYCEL

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji predvideni odmerek vzemite ob običajnem času.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji znaki so lahko znaki resnih neželenih učinkov:

- bolečina v prsih, težko dihanje, kašelj ali omedlevica;
- **nepojasnjena krvavitev ali nastanek modrice** brez predhodne poškodbe;
- kri v izbljuvku, blatu ali urinu ali blato črne barve;
- **bolezenski znaki okužbe**, kot sta zvišana telesna temperatura ali huda mrzlica;
- zvišana telesna temperatura, vnetje ustne votline ali žrela, pojav mehurjev ali luščenja na koži in/ali sluznicah.

Če opazite kar koli od zgoraj navedenega, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom.**

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- **Okužbe** (vključno z bakterijskimi, virusnimi in glivičnimi okužbami).
- **Srce in pljuča:** zasoplost.
- **Prebavne težave:** driska, siljenje na bruhanje in bruhanje.
- **Koža, lasje, oči in splošno:** kožni izpuščaji, zvišana telesna temperatura, oteklina obraza, dlani in stopal, glavobol, občutek utrujenosti ali šibkosti in krvavitve.
- **Bolečina:** bolečina v mišicah (med zdravljenjem ali po prekinitvi zdravljenja) in bolečine v trebuhu.
- **Preiskave lahko pokažejo:** zmanjšano število trombocitov, zmanjšano število belih krvnih celic (nevtropenija), anemijo in tekočino okrog pljuč.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- **Okužbe:** pljučnica, okužba s herpesvirusi (vključno s citomegalovirusom – CMV), okužba zgornjih dihal in resna okužba krvi ali tkiv (tudi občasni primeri s smrtnimi izidi).
- **Srce in pljuča:** razbijanje srca, motnje srčnega ritma, kongestivno srčno popuščanje, oslabelost srčne mišice, visok krvni tlak, zvišan krvni tlak v pljučih in kašelj.
- **Prebavne težave:** motnje apetita, motnje okušanja, napihnjen ali napet trebuh, vnetje debelega črevesa, zaprtost, zgaga, razjede v ustih, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase in vnetje želodca.
- **Koža, lasje, oči in splošno:** zbadanje v koži, srbenje, suha koža, akne, vnetje kože, nenehno piskanje ali zvenenje v ušesih, izguba las, prekomerno znojenje, motnje vida (vključno z zamegljenim in okrnjenim vidom), suhe oči, modrice, depresija, nespečnost, rdečica, omotica, obtolčenine (modrice), neješčnost, somnolenca (bolezenska zaspanost) in generalizirani edem.
- **Bolečina:** bolečine v sklepih, oslabelost mišic, bolečine v prsih, bolečina v dlaneh ali stopalih in mrzlica, okorelost mišic in sklepov ter mišični krči.
- **Preiskave lahko pokažejo:** tekočino okrog srca, tekočino v pljučih, motnje srčnega ritma, febrilno nevtropenijo, krvavitve v prebavilih in zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- **Srce in pljuča:** srčna kap (tudi s smrtnim izidom), vnetje fibrozne vreče, ki obdaja srce, motnje srčnega ritma, bolečina v prsnem košu zaradi slabe prekrvavitve srčne mišice (angina pectoris), nizek krvni tlak, zoženje dihalnih poti, ki lahko povzroči težave z dihanjem, astma in zvišan krvni tlak v pljučnih arterijah (krvnih žilah v pljučih).
- **Prebavne težave:** vnetje trebušne slinavke, peptična razjeda, vnetje požiralnika, oteklina trebuha, razpoka kože ob zadnjiku, težave pri požiranju, vnetje žolčnika, zastoj žolča in gastroezofagealni refluks (zatekanje kisline in druge vsebine iz želodca nazaj v žrelo).
- **Koža, lasje, oči in splošno:** alergijska reakcija, vključno s pojavom občutljivih rdečih vozličev na koži (nodozni eritem), tesnoba, zmedenost, nihanje razpoloženja, zmanjšanje želje po spolnosti, omedlevica, tresenje, vnetje oči z rdečino ali bolečino, bolezen kože, za katero je značilen pojav občutljivih, rdečih, dobro omejenih sprememb na koži, ki ga spremlja nenadno zvišanje telesne temperature in povečanje števila belih krvnih celic (nevtrofilna dermatitoza), izguba sluha, občutljivost za svetlobo, okvara vida, povečano solzenje, spremembe obarvanosti kože, vnetje podkožnega maščevja, kožna razjeda, pojav mehurjev na koži, spremembe na nohtih, spremembe na laseh, kožna reakcija na dlane in stopalih, odpoved ledvic, pogosto uriniranje, čezmeren razvoj tkiva dojke pri moških, težave z menstruacijo, splošna oslabelost in slabo počutje, zmanjšano delovanje ščitnice, izguba ravnotežja pri hoji, osteonekroza (bolezen z zmanjšano prekrvavljenostjo kosti, kar lahko povzroči izgubo in odmrtje kosti), vnetje sklepov in oteklina kože kjer koli na telesu.
- **Bolečina:** vnetje ven, ki lahko povzroči rdečino, občutljivost in oteklino ter vnetje kit.
- **Možgani:** izguba spomina.
- **Preiskave lahko pokažejo:** nenormalne rezultate krvnih preiskav, lahko pa tudi okvaro delovanja ledvic zaradi odpadnih produktov odmirajočega tumorja (sindrom tumorske lize), nizko vrednost albumina v krvi, zmanjšanje števila limfocitov (vrsta belih krvnih celic) v krvi, visoko vrednost holesterola v krvi, otekle bezgavke, krvavitev v možganih, nepravilno električno aktivnost srca, povečanje srca, vnetje jeter, beljakovine v urinu, zvišano vrednost kreatin fosfokinaze (encim, ki se pretežno nahaja v srcu, možganih in skeletnih mišicah), zvišano vrednost troponina (encim, ki se pretežno nahaja v srčni in skeletni mišičnini) in zvišano vrednost gama-glutamilttransferaze (encim, ki se pretežno nahaja v jetrih), tekočina mlečnega videza okrog pljuč (hilotoraks).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- **Srce in pljuča:** povečanje desnega srčnega prekata, vnetje srčne mišice, skupek stanj, ki so posledica ovirane oskrbe srčne mišice s krvjo (akutni koronarni sindrom), srčni zastoj (prekinitvev iztoka krvi iz srca), bolezen koronarnih (srčnih) arterij, vnetje tkiva, ki obdaja srce in pljuča, krvni strdki in krvni strdki v pljučih.
- **Prebavne težave:** izguba nujno potrebnih hranil, kot so beljakovine, iz prebavil, zapora črevesa, analna fistula (nenormalna odprtina, ki povezuje anus s kožo okoli anusa), okvara delovanja ledvic in sladkorna bolezen.

- **Koža, lasje, oči in splošno:** krči, vnetje očesnega živca s posledično popolno ali delno izgubo vida, pojav škrlatno-modrih lis na koži, nenormalno močno delovanje ščitnice, vnetje ščitnice, ataksija (motena usklajenost mišičnih gibov), težave pri hoji, spontani splav, vnetje kožnih krvnih žil in razraščanje kožnega veziva.
- **Možgani:** možganska kap, prehodni nevrološki izpadi zaradi pomanjkljive prekrvavitve možganov, paraliza obraznega živca in demenca.
- **Imunski sistem:** resna alergijska reakcija.
- **Mišično-skeletni sistem in vezivno tkivo:** zapozneno zaprtje zaobljenih delov kosti, ki tvorijo sklepe(epifize), počasnejša ali zaostala rast.

Ostali neželeni učinki, o katerih obstajajo poročila, njihova pogostnost pa ni znana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- Vnetje pljuč
- Krvavitev v želodcu ali črevesu, ki se lahko konča s smrtjo
- Ponovitev (reaktivacija) okužbe s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti (okužba jeter)
- Reakcijo z zvišano telesno temperaturo in pojavom mehurjev na koži ter razjed na sluznicah
- Bolezen ledvic s simptomi, ki vključujejo otekline in nenormalne rezultate laboratorijskih preiskav, kot so prisotnost beljakovin v urinu in znižane vrednosti beljakovin v krvi
- Poškodbe krvnih žil imenovane trombotična mikroangiopatija (TMA), vključno z zmanjšanim številom rdečih krvnih celic, trombocitov in nastankom krvnih strdkov.

Nekatere od neželenih učinkov bo zdravnik med zdravljenjem redno nadziral.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila SPRYCEL

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Prašek

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Po rekonstituciji

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Neuporabljeno suspenzijo zavržite 60 dni po rekonstituciji.

Rekonstituirano peroralno suspenzijo, zmešano z mlekom, jogurtom, jabolčnim sokom ali jabolčno čežano, lahko shranjujete pri temperaturi do 25°C največ 1 uro.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SPRYCEL

- Učinkovina je dasatinib. Ena platenka praška za peroralno suspenzijo vsebuje 990 mg dasatiniba (v obliki monohidrata). Po rekonstituciji ena platenka vsebuje 99 ml peroralne suspenzije. En ml peroralne suspenzije vsebuje 10 mg dasatiniba (v obliki monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev karmelozat, emulzija simetikona (sestavljena iz simetikona, polietilenglikol sorbitan tristearata, polietoksilat stearata, gliceridov, metilceluloze, ksantanskega gumija, benzojske kisline, sorbinske kisline, žveplove kisline), vinska kislina, brezvodni trinatrijev citrat, natrijev benzoat (E211), koloidni hidrofobni silicijev dioksid, aroma mešanega jagodičevja (vsebuje benzilalkohol, žveplov dioksid) (glejte poglavje 2 "Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SPRYCEL").

Izgled zdravila SPRYCEL in vsebina pakiranja

Zdravilo SPRYCEL je na voljo v obliki belega do sivobelega praška za peroralno suspenzijo. Pri rekonstituciji z vodo nastane bela do rumena neprozorna suspenzija.

120 ml platenka (z za otroke varno zaporko) vsebuje 33 g praška za peroralno suspenzijo.

Po rekonstituciji platenka vsebuje 99 ml peroralne suspenzije od katerih je 90 ml namenjenih odmerjanju in aplikaciji.

Vsako pakiranje vsebuje tudi nastavek, ki se ga potisne v platenko in 12 ml brizgo za peroralno dajanje v zapečateni plastični vreči.

Ena škatla vsebuje eno platenko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare V14 DD39
Irska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.emea.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodila za dajanje bolniku

Ta navodila pojasnjujejo dajanje odmerka zdravila SPRYCEL peroralna suspenzija bolniku. Po rekonstituciji, ki jo je izvedel farmacevt ali zdravstveni delavec, se peroralno suspenzijo lahko daje le s pomočjo brizge za peroralno dajanje, ki je priložena vsakemu pakiranju. Ustrezen odmerek bo določil zdravnik na osnovi starosti in telesne mase. Pred začetkom uporabe peroralne suspenzije natančno preberite ta navodila.

Kaj morate vedeti pred uporabo tega zdravila

- SPRYCEL peroralno suspenzijo vzemite na prazen ali poln želodec.

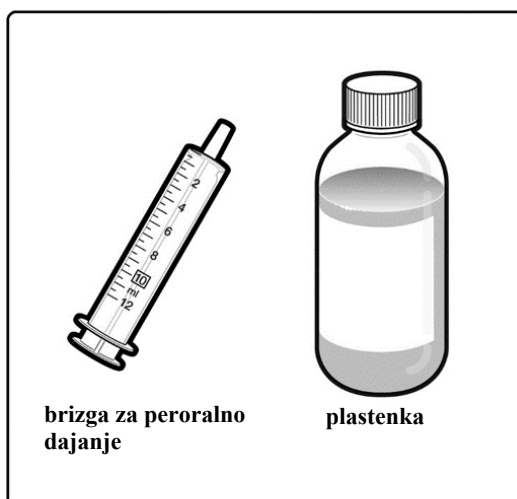
- Pred in po vsaki uporabi si umijte roke.
- Rekonstituirano peroralno suspenzijo shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.
- Preverite skupni predpisani odmerek in določite število potrebnih mililitrov (ml).
- Če je potrebna količina večja od 11 ml, jo morate razdeliti na 2 odmerka, kot je prikazano v nadaljevanju:

Kako razdeliti odmerek, ki je večji od 11 ml

Skupni predpisani odmerek (ml)	Prvi odmerek (ml)	Drugi odmerek (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Pred pripravo odmerka zdravila SPRYCEL peroralna suspenzija za dajanje bolniku si pripravite naslednje pripomočke:

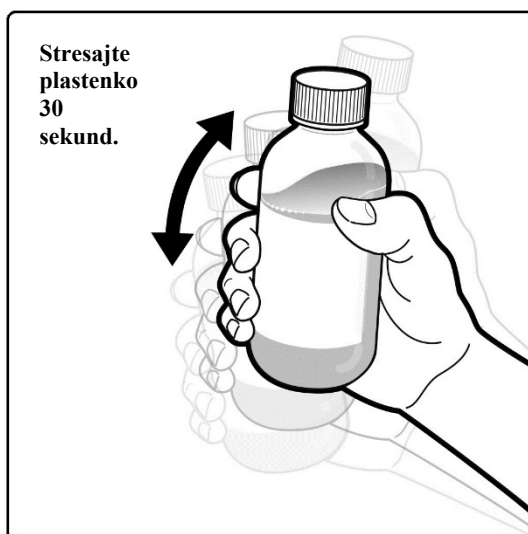
- Papirnato brisačo
- 1 plastenko z zdravilom SPRYCEL peroralna suspenzija, ki vsebuje belo do rumeno neprozorno suspenzijo.
- 12-ml brizgo za peroralno dajanje, ki je priložena plastenki.
- Majhno posodo, napolnjeno z vodo, ki jo boste uporabili pri spiranju brizge.



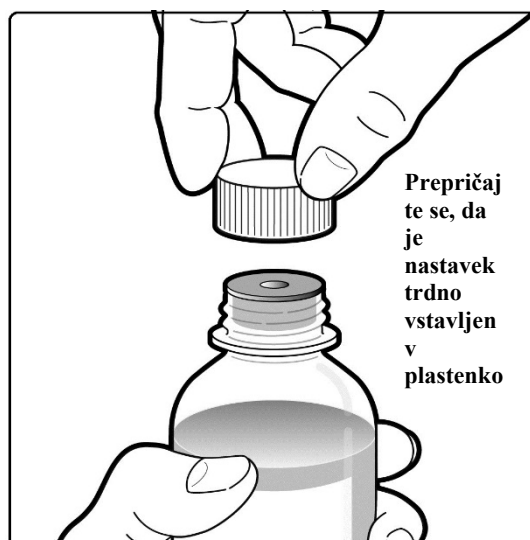
Previdno pripravite zdravilo SPRYCEL peroralna suspenzija za dajanje, odmerite odmerek in napolnite brizgo kot je prikazano v nadaljevanju:

1. Peroralno suspenzijo zdravila SPRYCEL v zaprti plastenki zmešajte s 30 sekundnim stresanjem.

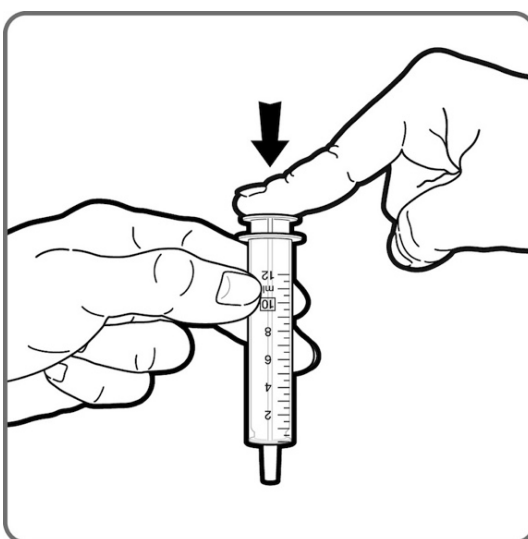
- Pred vsako uporabo dobro pretresite.



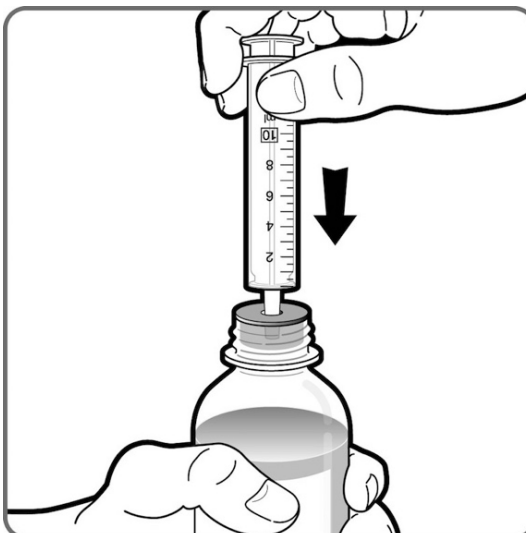
2. Odstranite zaporko s plastenke. Prepričajte se, da je nastavek na plastenki za namestitev brizge trdno pritrjen v plastenko.



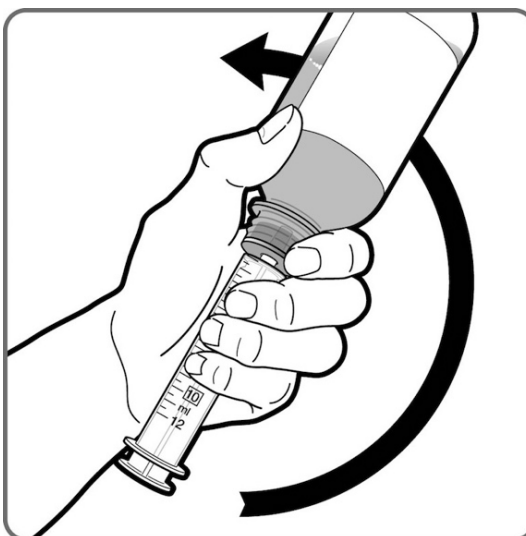
3. Oglejte si merilne oznake na strani brizge, da boste pred začetkom lahko videli koliko jo lahko napolnite. Upoštevajte, da so oznake na brizgi v ml. Poiščite oznako, ki ustreza odmerku, ki ga je predpisal zdravnik. Pred vsako uporabo poskrbite, da bo bat brizge potisnjen do spodnjega dela brizge.



4. S platenko v pokončnem položaju konico brizge trdno pritrдите v nastavek v platenki.

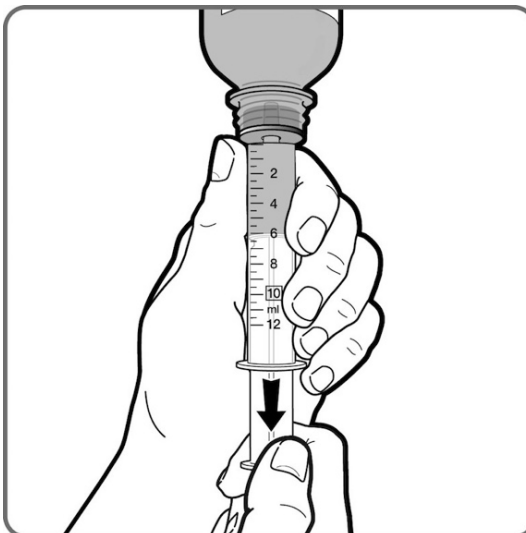


5. Konico brizge trdno držite v platenki in platenko obrnite tako, da bo brizga obrnjena navzdol.

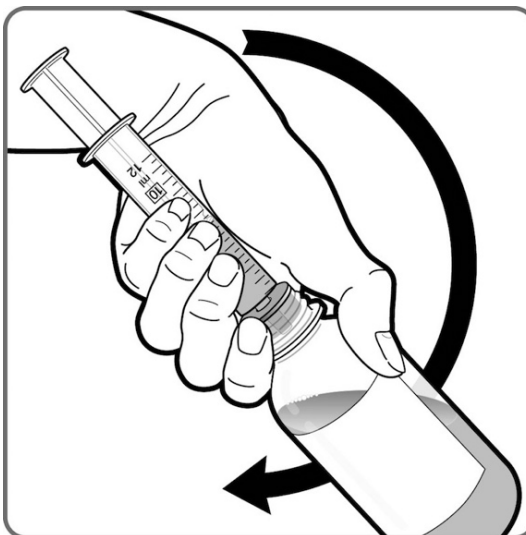


6. Počasi izvlecite predpisano količino peroralne suspenzije zdravila SPRYCEL s potegom bata brizge, dokler le-ta ne doseže oznake predpisanega odmerka.

- Držite bat, da preprečite njegovo morebitno premikanje. Morda je prisoten vakuum, ki lahko bat potiska nazaj v brizgo.
- Če celotnega predpisanega odmerka ne morete dobiti iz ene platenke, uporabite še drugo platenko. Poskrbite, da boste pred uporabo pretresli tudi drugo platenko.



7. Konico brizge trdno držite v plastenki, plastenko pa obrnite tako, da bo brizga zopet zgoraj.



8. Brizgo odstranite iz plastenke, pri tem pa pazite, da ne boste pritisnili na bat.



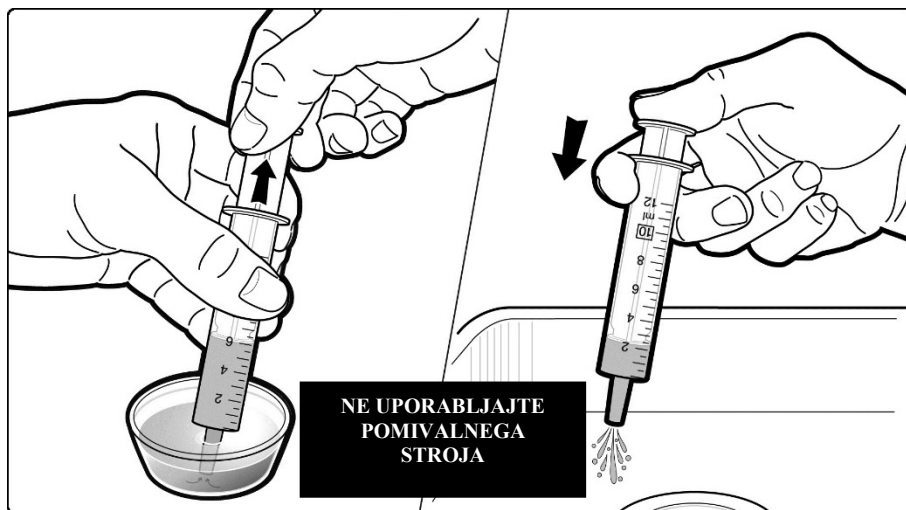
9. Medtem, ko je bolnik v pokončnem položaju, namestite konico brizge v usta med notranjo stran lica in jezik. Počasi potiskajte bat navzdol, dokler ne iztisnete celotnega odmerka.

- Preverite, če je bolnik pogoltnil celoten odmerek.
- Če je za dajanje celotnega predpisanega odmerka potrebna še uporaba drugega odmerka, ponovite korake od 3 do 10.
- Namestite zaporko nazaj na plastenko in jo tesno zaprite. Shranjujte v pokončnem položaju.

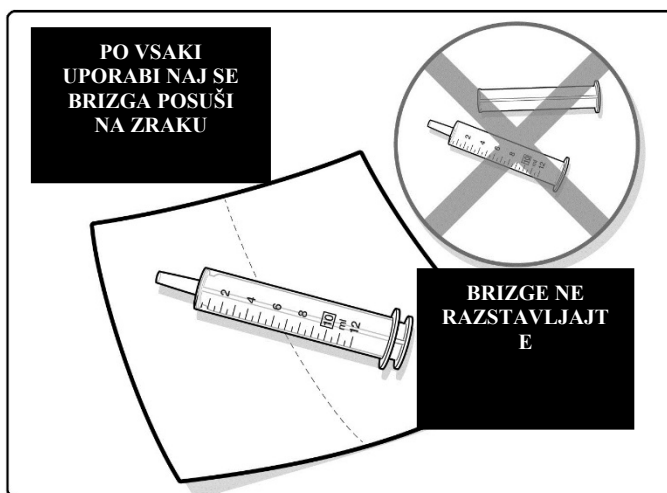


10. Zunanost in notranost brizge po vsaki uporabi izperite z vodo in pustite, da se pred uporabo naslednji dan posuši na zraku.

- Ne perite v pomivalnem stroju.
- Brizge ne razstavljajte, da preprečite morebitne poškodbe.



11. Za navodila glede odstranjevanja neuporabljenega zdravila, brizge in plastenke glejte navodilo za uporabo (poglavje 5 'Shranjevanje zdravila SPRYCEL').



Če imate o pripravi ali dajanju odmerka zdravila SPRYCEL peroralna suspenzija kakršno koli vprašanje, se posvetuje z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za rekonstitucijo praška za peroralno suspenzijo

Zdravilo SPRYCEL prašek za peroralno suspenzijo morate rekonstituirati v skladu z naslednjimi navodili:

Opomba: Če morate rekonstituirati več kot eno plastenko, najprej dokončajte z rekonstitucijo ene plastenke.

Pred začetkom rekonstitucije si umijte roke. Rekonstitucijo morate opraviti na čisti površini.

1. korak: Rahlo udarite po dnu vsake plastenke (vsebuje 33 g SPRYCEL praška za peroralno suspenzijo), da razrahljate prašek. Odstranite za otroke varno zaporko in tesnilno folijo. V plastenko naenkrat dodajte 77,0 ml prečiščene vode in plastenko tesno zaprite z zaporko.

2. korak: Platenko takoj obrnite in jo močno stresajte najmanj 60 sekund, da dobite enakomerno suspenzijo. Če so še vedno vidne grudice, nadaljujte s stresanjem, dokler grudice niso več vidne. Na ta način pri rekonstituciji nastane 90 ml (uporabni volumen) 10 mg/ml SPRYCEL peroralne suspenzije.

3 korak: Odstranite zaporko, v vrat plastenke potisnite nastavek in plastenko tesno zaprite z za otroke varno zaporko.

4 korak: Na nalepko plastenke zapišite datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane peroralne suspenzije (datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane peroralne suspenzije je 60 dni od datuma rekonstitucije).

5. korak: Platenko z vstavljenim nastavkom, navodilom za uporabo in brizgo za peroralno dajanje v originalni ovojnini izdajte bolniku ali osebi, ki zanj skrbi. Bolnika ali osebo, ki zanj skrbi, opomnite, da mora pred vsako uporabo platenko dobro pretresti.