

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 20 mg филмирани таблетки
SPRYCEL 50 mg филмирани таблетки
SPRYCEL 70 mg филмирани таблетки
SPRYCEL 80 mg филмирани таблетки
SPRYCEL 100 mg филмирани таблетки
SPRYCEL 140 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

SPRYCEL 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg дазатиниб (dasatinib) (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 27 mg лактоза монохидрат.

SPRYCEL 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg дазатиниб (dasatinib) (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 67,5 mg лактоза монохидрат.

SPRYCEL 70 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 70 mg дазатиниб (dasatinib) (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 94,5 mg лактоза монохидрат.

SPRYCEL 80 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg дазатиниб (dasatinib) (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 108 mg лактоза монохидрат.

SPRYCEL 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg дазатиниб (dasatinib) (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 135,0 mg лактоза монохидрат.

SPRYCEL 140 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 140 mg дазатиниб (dasatinib) (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 189 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

SPRYCEL 20 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, двойноизпъкнали, кръгли филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "BMS" от едната страна и "527" от другата.

SPRYCEL 50 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "BMS" от едната страна и "528" от другата.

SPRYCEL 70 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, двойноизпъкнали, кръгли филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "BMS" от едната страна и "524" от другата.

SPRYCEL 80 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, двойноизпъкнали, триъгълни филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "BMS 80" от едната страна и "855" от другата.

SPRYCEL 100 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "BMS 100" от едната страна и "852" от другата.

SPRYCEL 140 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, двойноизпъкнали, кръгли филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "BMS 140" от едната страна и "857" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

SPRYCEL е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- новодиагностицирана положителна за Филадельфийска хромозома (Ph⁺) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза.
- ХМЛ в хронична, напреднала или бластна фаза с резистентност или непоносимост към предишното лечение, включващо иматиниб.
- Ph⁺ остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) и лимфоидна бластна ХМЛ с резистентност или непоносимост към предишното лечение.

SPRYCEL е показан за лечение на педиатрични пациенти с:

- новодиагностицирана Ph⁺ ХМЛ в хронична фаза (Ph⁺ CML-CP) или Ph⁺ CML-CP, резистентна на или с непоносимост към предишна терапия, включваща иматиниб.
- новодиагностицирана Ph⁺ ОЛЛ в комбинация с химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в диагнозата и лечението на пациенти с левкемия.

Дозировка

Възрастни пациенти

Препоръчителната начална доза за хроничната фаза на ХМЛ е 100 mg дазатиниб веднъж дневно.

Препоръчителната начална доза за напреднала, миелоидна или лимфоидна бластна фаза (напреднала фаза) на ХМЛ или Ph⁺ ОЛЛ е 140 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация (Ph+ CML-CP и Ph+ ОЛЛ)

Дозировката при деца и юноши е на база телесно тегло (вж. Таблица 1). Дазатиниб се прилага перорално веднъж дневно под формата на SPRYCEL филмирани таблетки или SPRYCEL прах за перорална суспензия (вж. кратката характеристика на продукта на SPRYCEL прах за перорална суспензия). Дозата трябва да се преизчислява всеки 3 месеца или по-често, ако е необходимо, на база промяна в телесното тегло. Таблетната форма не се препоръчва за пациенти с тегло под 10 kg; при тези пациенти трябва да се използва прах за перорална суспензия. Увеличаване или намаляване на дозата се препоръчва въз основа на повлияването на пациента и поносимостта. Липсва опит с употребата на SPRYCEL при деца на възраст под 1 година.

SPRYCEL филмирани таблетки и SPRYCEL прах за перорална суспензия не са биоеквивалентни. Пациентите, които са способни да преглъщат таблетки и желаят да преминат от SPRYCEL прах за перорална суспензия към SPRYCEL таблетки, или пациенти, които не могат да преглъщат таблетки и които желаят да преминат от таблетки към перорална суспензия, могат да го направят, стига да се спазват препоръките за прилагане за съответната лекарствена форма.

Препоръчителната начална дневна дозировка за SPRYCEL таблетки при педиатрични пациенти е представена в Таблица 1.

Таблица 1: Дозировка за SPRYCEL таблетки при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP или Ph+ ОЛЛ

Телесно тегло (kg) ^a	Дневна доза (mg)
10 до под 20 kg	40 mg
20 до под 30 kg	60 mg
30 до под 45 kg	70 mg
най-малко 45 kg	100 mg

^a Таблетната форма не се препоръчва за пациенти с тегло под 10 kg; при тези пациенти трябва да се използва прах за перорална суспензия.

Продължителност на лечението

В клинични изпитвания лечението със SPRYCEL при възрастни с Ph+ CML-CP, напреднала миелоидна или лимфоидна бластна фаза (напреднала фаза) CML или Ph+ ОЛЛ и педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP е продължило до прогресията на заболяването или до появата на непоносимост от страна на пациента. Ефектът от спиране на лечението върху дългосрочния изход от заболяването, след постигането на цитогенетичен или молекулярен отговор [включително пълен цитогенетичен отговор (CCyR), голям молекулярен отговор (MMR) и MR4,5] не е проучен.

В клинични проучвания, лечението със SPRYCEL при педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ е прилагано непрекъснато, добавено към последователни блокове на основната химиотерапия с максимална продължителност от две години. При пациенти, които са подложени на последваща трансплантация на стволови клетки, SPRYCEL може да се приложи за още една година след трансплантацията.

За да се постигне препоръчаната доза, SPRYCEL се предлага под формата на филмирани таблетки от 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg и 140 mg или прах за перорална суспензия (след приготвяне суспензията съдържа 10 mg/ml). Увеличаване или намаляване на дозата се препоръчва въз основа на повлияването на пациента и поносимостта.

Повишаване на дозата

В клинични изпитвания при възрастни с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, повишаване на дозата до 140 mg веднъж дневно (хронична фаза на ХМЛ) или 180 mg веднъж дневно (напреднала фаза на ХМЛ или Ph+ ОЛЛ) е било позволено при пациенти, при които не е бил постигнат хематологичен или цитогенетичен отговор при препоръчителната начална доза.

Следните повишения на дозата показани в Таблица 2 се препоръчват при педиатрични пациенти с Ph+CML-CP, при които не е постигнат хематологичен, цитогенетичен и молекулярен отговор в препоръчителните времеви точки съгласно настоящите стандарти на лечение и които понасят лечението.

Таблица 2: Повишаване на дозата при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP

	Доза (максимална дневна доза)	
	Начална доза	Повишаване на дозата
Таблетки	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Не се препоръчва повишаване на дозата при педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ, тъй като при тези пациенти SPRYCEL се прилага в комбинация с химиотерапия.

Промяна на дозата поради нежелани реакции

Миелосупресия

По време на клиничните изпитвания, миелосупресията е овладяна чрез прекъсване на приема, намаляване на дозата или преустановяване на изпитваното лечение. При необходимост е провеждана и трансфузия на тромбоцити и еритроцити. При пациенти с резистентна миелосупресия е прилаган и хемопоеичен растежен фактор.

Препоръките за промяна на дозата при възрастни са обобщени в Таблица 3 и при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP в Таблица 4. Препоръките за педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ, лекувани в комбинация с химиотерапия, са в отделен параграф, след таблиците.

Таблица 3: Промяна на дозата при неутропения и тромбоцитопения при възрастни

Възрастни с ХМЛ в хронична фаза (начална доза 100 mg веднъж дневно)	ANC < 0,5 x 10⁹/l и/или тромбоцити < 50 x 10⁹/l	1. Спиране на лечението до ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l и тромбоцити ≥ 50 x 10⁹/l. 2. Възобновяване на лечението с първоначалната доза. 3. Ако тромбоцитите са < 25 x 10⁹/l и/или отново е налице ANC < 0,5 x 10⁹/l за > 7 дни, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с по-ниска доза от 80 mg веднъж дневно за втори епизод. За третия епизод, намалете още дозата до 50 mg веднъж дневно (за новодиагностицирани пациенти) или прекратете (за пациенти с резистентност или непоносимост към предишното лечение, включващо иматиниб).
Възрастни с ХМЛ в напреднала или бластна фаза и Ph⁺ ОЛЛ (начална доза 140 mg веднъж дневно)	ANC < 0,5 x 10⁹/l и/или тромбоцити < 10 x 10⁹/l	1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костномозъчен аспират или биопсия). 2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, спрете лечението до достигането на ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l и тромбоцити ≥ 20 x 10⁹/l и възобновете терапията с първоначалната доза. 3. При появила се отново цитопения, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с по-ниска доза от 100 mg веднъж дневно (втори епизод) или 80 mg веднъж дневно (трети епизод). 4. Ако цитопенията е свързана с левкемията, обмислете повишаване на дозата до 180 mg веднъж дневно.

ANC: абсолютен брой на неутрофилите

Таблица 4: Промяна на дозата при неутропения и тромбоцитопения при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP

	Доза (максимална дневна доза)		
	Първоначална доза	Понижение на дозата с едно ниво	Понижение на дозата с две нива
1. Ако цитопенията персистира повече от 3 седмици, проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костномозъчна аспирация или биопсия).	Таблетки	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, спрете лечението до достигането на $ANC \geq 1.0 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 75 \times 10^9/l$ и възобновете терапията с първоначалната доза или с понижена доза.			*
3. При рекурентна цитопения, повторете костномозъчната аспирация/биопсия и възобновете терапията с понижена доза.			

ANC: абсолютен брой на неутрофилите

*не е налична таблетна форма с по ниска доза

При педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP, в случай на рекурентна неутропения или тромбоцитопения степен ≥ 3 по време на пълен хематологичен отговор (CHR), трябва да се прекъсне приложението на SPRYCEL и в следствие може да се възобнови в по-ниска доза. Дозата трябва временно да се намали, ако е необходимо, при средни степени на отговор към заболяването и цитопения.

При педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ не се препоръчва промяна на дозата при случаи на хематологична токсичност степен 1 до 4. Ако неутропенията и/или тромбоцитопенията водят до забавяне на следващия блок на лечение с повече от 14 дни, SPRYCEL трябва да се спре и да се възобнови при същото дозово ниво след започване на следващия блок на лечението. Ако неутропенията и / или тромбоцитопенията персистират и следващият блок на лечение се забави с още 7 дни, трябва да се извърши оценка на костния мозък, за да се оцени целуларитетът и процентът на бластите. Ако клетъчността на костния мозък е $<10\%$, лечението със SPRYCEL трябва да бъде прекъснато до $ANC > 500/\mu L$ ($0.5 \times 10^9/L$), след което лечението може да бъде възобновено при пълна доза. Ако целуларитетът на костния мозък е $> 10\%$, може да се обмисли възобновяване на лечението със SPRYCEL.

Нехематологични нежелани реакции

При развитие на умерена, степен 2, нехематологична нежелана реакция при дазатиниб, лечението трябва да се преустанови до отминаване на нежеланата реакция или връщане до изходното ниво. Лечението трябва да се възобнови със същата доза, ако събитието се проявява за първи път и дозата трябва да се намали, ако това е повтаряща се нежелана реакция. При развитие на тежка, степен 3 или 4, нехематологична нежелана реакция при дазатиниб, лечението трябва да се преустанови до отминаване на нежеланата реакция. След това, лечението може да бъде съответно възобновено с по-ниска доза в зависимост от първоначалната тежест на нежеланата реакция. При пациенти с ХМЛ в хронична фаза, които получават 100 mg веднъж дневно, се препоръчва намаляване на дозата до 80 mg веднъж дневно и при необходимост, допълнително намаляване на дозата от 80 mg веднъж дневно до 50 mg веднъж дневно. При пациенти с ХМЛ в напреднала фаза или Ph+ ОЛЛ, които получават 140 mg

веднъж дневно, се препоръчва намаляване на дозата до 100 mg веднъж дневно и при необходимост, допълнително намаляване на дозата от 100 mg веднъж дневно до 50 mg веднъж дневно. При CML-CP педиатрични пациенти с нехематологични нежелани реакции, трябва да се следват описаните по-горе препоръчителни за хематологични нежелани реакции понижения на дозата. При педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ с нехематологични нежелани реакции, ако е необходимо, дозата трябва да се намали с едно ниво, в съответствие с препоръките за намаляване на дозата при хематологични нежелани реакции, описани по-горе.

Плеврален излив

При диагностициране на плеврален излив лечението с дазатиниб трябва да се преустанови, докато пациентът бъде прегледан, стане асимптоматичен или се върне към изходно ниво. Ако приблизително в рамките на една седмица не се наблюдава подобрение при епизода, трябва да се обмисли възможност за прилагане на лечебен курс с диуретици или кортикостероиди, или с двете едновременно (вж. точки 4.4 и 4.8). След отзвучаване на първия епизод, трябва да се обмисли повторното приложение на дазатиниб на същото дозово ниво. След отзвучаване на последващ епизод, дазатиниб трябва да се приложи отново на едно дозово ниво по-ниско. След отзвучаването на тежък (степен 3 или 4) епизод, лечението може да бъде съответно възобновено с намалена доза в зависимост от първоначалната тежест на нежеланата реакция.

Намаляване на дозата при съпътстваща употреба на силни инхибитори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A4 и сок от грейпфрут със SPRYCEL трябва да се избягва (вж. Точка 4.5). Ако е възможно, трябва да се избере алтернативно съпътстващо лекарство без или с минимален потенциал за инхибиране на ензимите. Ако SPRYCEL трябва да се прилага със силен инхибитор на CYP3A4, да се вземе предвид намаляване на дозата до:

- 40 mg дневно за пациенти, приемащи SPRYCEL 140 mg таблетка дневно.
- 20 mg дневно за пациенти, приемащи SPRYCEL 100 mg таблетка дневно.
- 20 mg дневно за пациенти, приемащи SPRYCEL 70 mg таблетка дневно.

За пациенти, приемащи SPRYCEL 60 mg или 40 mg дневно, да се вземе предвид прекъсване на приема на SPRYCEL до спиране на приложението на CYP3A4 инхибитора или преминаване към по-ниска доза с лекарствената форма за перорална суспензия (вж. кратката характеристика на продукта на SPRYCEL прах за перорална суспензия). Да се остави период на очистване от приблизително 1 седмица след спирането на инхибитора, преди да се възобнови прилагането на SPRYCEL.

Тези намалени дози SPRYCEL се предвижда да коригират площта под кривата (AUC) до границите, наблюдавани без CYP3A4 инхибитори. Липсват обаче клинични данни за тези корекции на дозата при пациенти, получаващи силни инхибитори на CYP3A4. Ако SPRYCEL не се понася след намаляване на дозата, трябва да се прекрати приложението на силния инхибитор на CYP3A4 или да се прекъсне приема на SPRYCEL, докато приложението на инхибитора бъде преустановено. Трябва да се остави период на очистване от приблизително 1 седмица след спирането на инхибитора, преди да се увеличи дозата SPRYCEL.

Специални популации

Старческа възраст

Не са наблюдавани клинично значими, свързани с възрастта, фармакокинетични различия при тези пациенти. Не са необходими конкретни препоръки по отношение на дозирането при хора в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

Пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане могат да приемат препоръчаната начална доза. Все пак SPRYCEL трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани клинични изпитвания със SPRYCEL при пациенти с понижена бъбречна функция (изпитванията при пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ са изключвали пациенти с концентрация на серумния креатинин > 3 пъти над горната граница на нормата, и изпитванията при пациенти с хронична фаза на ХМЛ с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб са изключвали пациенти с концентрация на серумния креатинин > 1,5 пъти над горната граница). Тъй като бъбречният клирънс на дазатиниб и неговите метаболити е < 4%, не се очаква понижение на общия телесен клирънс при пациентите с бъбречна недостатъчност.

Начин на приложение

SPRYCEL трябва да се приема перорално.

Филмираните таблетки не трябва да се разчупват, режат или дъвчат, те трябва да се гълтат цели за да се осигури правилното дозиране и да се намали риска от експозиция на кожата.

Филмираните таблетки не трябва да се диспергират тъй като експозицията при пациентите, приемащи диспергирана таблетка е по-ниска отколкото при прием на цяла таблетка. SPRYCEL прах за перорална суспензия е подходящ също и за педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP и Ph+ ОЛЛ и възрастни пациенти с CML-CP, които не могат да преглъщат таблетки.

SPEYCEL може да се приема със или без храна и трябва да се приема по едно и също време сутрин или вечер (вж. точка 5.2). SPRYCEL не трябва да се приема с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Клинично значими взаимодействия

Дазатиниб е субстрат и инхибитор на цитохром P450 (CYP) 3A4. Ето защо, съществува потенциална възможност за взаимодействие с други едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират главно чрез или модулират активността на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на дазатиниб и лекарствени продукти или вещества, които са потенциални инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, ритонавир, телитромицин, сок от грейпфрут) може да повиши експозицията на дазатиниб. Съпътстващата употреба на дазатиниб и лекарствени продукти, които са мощни инхибитори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на дазатиниб и лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или билкови препарати, съдържащи *Hypericum perforatum*, известен също като жълт кантарион) може значително да намали експозицията на дазатиниб, което повишава потенциалния риск от терапевтичен неуспех. Ето защо, при пациентите приемащи дазатиниб, за едновременно приложение трябва да бъдат избирани алтернативни лекарствени продукти с по-малък индукционен потенциал по отношение на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на дазатиниб и субстрат на CYP3A4 може да повиши експозицията на CYP3A4 субстрата. Ето защо, е необходимо повишено внимание, когато дазатиниб се прилага едновременно с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, като астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ергоалкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин) (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на дазатиниб и хистамин-2 (H₂) антагонист (напр. фамотидин), инхибитор на протонната помпа (напр. омепразол) или алуминиев хидроксид/магнезиев

хидроксид, може да намали експозицията на дазатиниб. Ето защо, H₂-антагонистите и инхибиторите на протонната помпа не се препоръчват, а продуктите, съдържащи алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид трябва да се прилагат до 2 часа преди или 2 часа след употребата на дазатиниб (вж. точка 4.5).

Специални популации

Въз основа на резултатите от фармакокинетично проучване с единична доза, пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане могат да приемат препоръчаната начална доза (вж. точка 5.2). Поради ограниченията на това клинично проучване се препоръчва повишено внимание при приложението на дазатиниб при пациенти с чернодробно увреждане.

Важни нежелани реакции

Миелосупресия

Лечението с дазатиниб е свързано с анемия, неутропения и тромбоцитопения. Появата им настъпва по-рано и с по-висока честота при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза или Ph⁺ ОЛЛ, в сравнение с тези с хронична фаза на ХМЛ. Пълна кръвна картина (ПКК) трябва да се прави всяка седмица през първите 2 месеца, а след това веднъж месечно или в зависимост от клиничната картина при възрастни пациенти с напреднала фаза на ХМЛ или Ph⁺ ОЛЛ, лекувани с монотерапия с дазатиниб. При възрастни и педиатрични пациенти с ХМЛ в хронична фаза, пълна кръвна картина трябва да се прави на всеки 2 седмици за 12 седмици, след това на всеки 3 месеца или както е клинично показано. При педиатрични пациенти с Ph⁺ ОЛЛ, лекувани с дазатиниб в комбинация с химиотерапия, ПКК трябва да се проследява преди началото на всеки блок химиотерапия и както е клинично показано. По време на консолидиращите блокове на химиотерапията, ПКК трябва да се прави на всеки 2 дни до възстановяване (вж. точки 4.2 и 4.8). Миелосупресията обикновено е обратима и се овладява с помощта на временно преустановяване на приема на дазатиниб или чрез редуциране на дозата.

Кървене

При пациенти с ХМЛ в хронична фаза (n=548), 5 пациенти (1%) получаващи дазатиниб, са имали хеморагия степен 3 или 4. В клинични проучвания при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза, получаващи препоръчителната доза SPRYCEL (n=304), тежка хеморагия на централната нервна система (ЦНС) се среща при 1% от пациентите. Един от случаите е фатален, като е свързан с тромбоцитопения степен 4 по „Общи критерии за токсичност“ (Common Toxicity Criteria (CTC)). Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт степен 3 или 4 е наблюдаван при 6% от пациентите с ХМЛ в напреднала фаза и обикновено изисква прекъсване на лечението и трансфузия. Други кръвоизливи степен 3 или 4 са наблюдавани при 2% от пациентите с ХМЛ в напреднала фаза. Повечето от нежеланите реакции, свързани с кървене, при тези пациенти са типично свързани с тромбоцитопения степен 3 или 4 (вж. точка 4.8). Освен това, резултатите от оценката на тромбоцитите *in vitro* и *in vivo* показват, че лечението със SPRYCEL обратимо засяга активацията на тромбоцитите.

Необходимо е повишено внимание, в случай че пациентите се нуждаят от лекарствени продукти, инхибиращи тромбоцитната функция или антикоагуланти.

Задържане на течности

Дазатиниб се свързва със задържане на течности. В клинично проучване фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, се съобщава за задържане на течности степен 3 или 4 при 13 пациенти (5%) в групата на лечение с дазатиниб и при 2 пациенти (1%) в групата на лечение с иматиниб след минимум 60 месеца проследяване (вж. точка 4.8). От всички пациенти с ХМЛ в хронична фаза, лекувани със SPRYCEL, тежко задържане на течности настъпва при 32 пациенти (6%), получаващи препоръчителната доза SPRYCEL (n=548). В клинични проучвания при пациенти с ХМЛ или с Ph⁺ ОЛЛ в напреднала фаза, получаващи препоръчителната доза SPRYCEL (n=304), се съобщава за задържане на течности степен 3 или 4 при 8% от пациентите, включително плеврален и перикарден излив степен 3 или 4, съобщаван съответно при 7% и 1% от пациентите. При тези пациенти, белодробен оток степен 3 или 4 и белодробна хипертония са съобщени поотделно при 1% от пациентите.

Пациенти, развиващи симптоми, подсказващи плеврален излив, като диспнея или суха кашлица, трябва да бъдат изследвани с помощта на рентгенография на гръдния кош. Плеврален излив степен 3 или 4 може да изисква торакоцентеза или кислородна терапия. Нежеланите реакции със задържане на течности обикновено се повлияват с помощта на поддържащи мерки, които включват диуретици и краткотраен курс на лечение със стероиди (вж. точки 4.2 и 4.8). Пациентите на възраст 65 години и повече са по-склонни към събития, свързани с плеврален излив, диспнея, кашлица, перикарден излив и застойна сърдечна недостатъчност в сравнение с по-младите пациенти и трябва да се наблюдават внимателно. Съобщавани са и случаи на хилоторакс при пациенти с плеврален излив (вж. точка 4.8).

Белодробна артериална хипертония (БАХ)

БАХ (прекапилярна белодробна артериална хипертония, потвърдена с дясна сърдечна катетеризация) е докладвана във връзка с лечение с дазатиниб (вж. точка 4.8). В тези случаи, БАХ е докладвана след започване на терапия с дазатиниб, включително и след повече от една година лечение.

Пациентите трябва да бъдат оценени за признаци и симптоми, свързани с основно кардиопулмонално заболяване, преди да започнат терапия с дазатиниб. При започване на терапия на всеки пациент със симптоми на сърдечно заболяване трябва да бъде направена ехокардиография и да се обмисли такава при пациенти с рискови фактори за сърдечно или пулмонално заболяване. Пациентите, които развият диспнея и умора след започване на терапия с дазатиниб, трябва да бъдат оценени за обща етиология включително плеврален излив, белодробен оток, анемия, инфилтрация на белите дробове. В съответствие с препоръките за лечение на нехематологични нежелани реакции (вж. точка 4.2) дозата на дазатиниб трябва да бъде намалена или терапията да се прекъсне по време на това оценяване. Ако не се намери обяснение или ако няма подобрение при намаляване на дозата или при нейното прекъсване, трябва да се обмисли диагнозата БАХ. Диагностичният подход трябва да следва стандарта за лечение. При потвърждаване на БАХ, приемът на дазатиниб трябва да бъде окончателно преустановен. Проследяването трябва да се осъществи в съответствие със стандарта за лечение. Наблюдавани са подобрения в хемодинамичните и клиничните параметри при пациенти с БАХ, лекувани с дазатиниб, след спиране на терапията.

Удължаване на QT интервала

In vitro данните показват, че дазатиниб има потенциал да удължава реполяризацията на сърдечната камера (QT интервал) (вж. точка 5.3). При 258 лекувани с дазатиниб пациенти и 258 лекувани с иматиниб пациенти с минимум 60-месечно проследяване по време на изпитване фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, 1 пациент (< 1%) от всяка група е показал удължаване на QT интервала, което е докладвано като нежелана реакция. Медианата на промяната в QTcF спрямо изходното ниво е била 3,0 msec при лекуваните с дазатиниб пациенти в сравнение с 8,2 msec при пациентите, лекувани с иматиниб. Един пациент (< 1%) от всяка група е показал QTcF > 500 msec. При 865 пациенти с левкемия, лекувани с дазатиниб по време на клинични изпитвания фаза II, средните промени спрямо изходните стойности на QT интервала, определени с помощта на метода на Fridericia (QTcF), са били 4 - 6 msec; горната граница на 95% доверителен интервал за всички средни промени спрямо изходните стойности е била < 7 msec (вж. точка 4.8).

От 2 182 пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб, получавали дазатиниб по време на клинични изпитвания, 15 (1%) са имали удължаване на QTc, съобщено като нежелана реакция. Двадесет и един от тези пациенти (1%) са имали QTcF > 500 msec.

Дазатиниб трябва да се прилага с внимание при пациентите с удължен QTc или такива, при които е възможна появата на удължаване на QTc. Това включва пациенти с хипокалиемия или хипомагнезиемия, пациенти със синдрома на вроден удължен QT интервал, пациенти, приемащи антиаритмични лекарствени продукти или други лекарства, които водят до удължаване на QT интервала, както и лечение с кумулативна висока доза антрациклин.

Хипокалиемията или хипомагнезиемията трябва да бъдат коригирани преди приложението на дазатиниб.

Сърдечни нежелани реакции

Дазатиниб е бил проучен в едно рандомизирано клинично изпитване при 519 пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, включващо пациенти с предишно сърдечно заболяване. Има съобщения за сърдечни нежелани реакции – застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция, перикарден излив, аритмии, палпитации, удължаване на QT интервала и инфаркт на миокарда (включително фатален), при пациенти, лекувани с дазатиниб. Нежеланите сърдечни събития са били по-чести при пациенти с рискови фактори или с анамнеза за сърдечно заболяване. Пациентите с рискови фактори (например хипертония, хиперлипидемия, диабет) или с анамнеза за сърдечно заболяване (например предишна перкутанна коронарна интервенция, доказана исхемична болест на сърцето) трябва внимателно да бъдат наблюдавани за клинични признаци или симптоми, показателни за сърдечна дисфункция, например гръдна болка, задух и диафореза.

Ако тези клинични признаци или симптоми се развият, желателно е лекарите да преустановят приложението на дазатиниб и да обмислят необходимостта от алтернативно CML-специфична терапия. След отшумяване на симптомите е необходимо да се направи функционална оценка преди да се възобнови лечението с дазатиниб. Лечението с дазатиниб може да бъде възобновено в първоначалната доза при леки/умерени нежелани реакции ($\leq$ степен 2) и с намалена доза при тежки нежелани реакции ($\geq$ степен 3) (вж точка 4.2). Пациентите, които продължават лечението, трябва периодично да бъдат наблюдавани.

Пациентите с неконтролирано или значимо сърдечно-съдово заболяване не са били включвани в клиничните изпитвания.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори се свързват с тромботична микроангиопатия (ТМА), включително съобщения на отделни случаи при SPRYCEL (вж. Точка 4.8). Ако при пациент, получаващ SPRYCEL, се появят лабораторни или клинични находки, свързани с ТМА, лечението със SPRYCEL трябва да се прекрати и да се извърши задълбочена оценка за ТМА, включително определяне на активността на ADAMTS13 и наличието на анти-ADAMTS13 антитела. Ако анти-ADAMTS13 антителата са повишени, съчетано с ниска активност на ADAMTS13, лечението със SPRYCEL не трябва да се възобновява.

Реактивация на хепатит В

Наблюдавана е реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус, след прием на BCR-ABL тирозинкиназни инхибитори. В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход.

Преди да започнат лечение с SPRYCEL, пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция. Преди да започнат лечение, пациентите с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и пациенти, които са положителни за HBV инфекция по време на лечение, трябва бъдат консултирани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с SPRYCEL, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след края на лечението (вж. точка 4.8).

Ефекти върху растежа и развитието при педиатрични пациенти

В педиатрични проучвания със SPRYCEL, при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP с непоносимост/резистентност към иматиниб и педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP без предходна терапия, след минимум 2 години терапия, се съобщава за свързани с терапията нежелани събития, свързани с растежа на костите и развитието при 6 (4,6%) пациенти, при един от които от висока степен (забавен растеж степен 3). Тези 6 случая включват случаи на забавена фузия на епифизите, остеопения, забавен растеж и гинекомастия (вж. точка 5.1).

Трудно е да се интерпретират тези резултати в контекста на хронично заболяване като CML и е необходимо дългосрочно проследяване.

В педиатрични проучвания със SPRYCEL в комбинация с химиотерапия при новодиагностицирани педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ след максимум 2 години лечение, са докладвани свързани с лечението нежелани събития по отношение на растежа и развитието при 1 (0,6%) пациент. Този случай е на остеопения степен 1.

Забавяне на растежа е наблюдавано при педиатрични пациенти, лекувани със SPRYCEL в клинични проучвания (вж. точка 4.8). След максимум 2 години лечение е наблюдавана тенденция към намаляване на очаквания ръст в същата степен, както се наблюдава при използването само на химиотерапия, без да се повлиява очакваното тегло и ИТМ и без връзка с хормонални аномалии или други лабораторни параметри. Препоръчва се проследяване на растежа и развитието на костите при педиатрични пациенти.

Помощни вещества

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Активни вещества, които може да повишат плазмените концентрации на дазатиниб

In vitro проучванията показват, че дазатиниб е субстрат на CYP3A4. Съпътстващата употреба на дазатиниб и лекарствени продукти или вещества, които са потенциални инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, ритонавир, телитромицин, сок от грейпфрут) може да повишат експозицията на дазатиниб. Ето защо, при пациентите, приемащи дазатиниб, не се препоръчва системното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (вж точка 4.2).

При клинично значими концентрации, свързването на дазатиниб с плазмените протеини е приблизително 96% на базата на *in vitro* опити. Не са провеждани изпитвания, оценяващи взаимодействието на дазатиниб с други протеин-свързани лекарствени продукти. Потенциалът за изместване и неговата клинична значимост са неизвестни.

Активни вещества, които могат да понижат плазмените концентрации на дазатиниб

Когато дазатиниб е прилаган след 8 дневна употреба на 600 mg рифампицин вечер, който е мощен CYP3A4 индуктор, AUC на дазатиниб е била намалена с 82%. Други лекарствени продукти, които индуцират активността на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или билкови препарати, съдържащи *Hypericum perforatum*, известен също като жълт кантарион) може също да повишат метаболизма и да понижат плазмените концентрации на дазатиниб. Ето защо не се препоръчва съпътстващата употреба на мощни CYP3A4 индуктори и дазатиниб. При пациентите, при които е показана употребата на рифампицин или други CYP3A4 индуктори, е необходимо приложението на алтернативни лекарствени продукти с по-нисък индукционен потенциал по отношение на тези ензими. Съпътстващата употреба на дексаметазон, слаб индуктор на CYP3A4, с дазатиниб е възможна; AUC на дазатиниб се очаква да намалее приблизително с 25% при съпътстващата употреба на дексаметазон, което не се очаква да има клинично значим ефект.

Хистамин-2 антагонисти и инхибитори на протонната помпа

Дългосрочното потискане на стомашната киселинна секреция с помощта на H₂ антагонисти или инхибитори на протонната помпа (напр. фамотидин и омепразол) вероятно понижава експозицията на дазатиниб. В проучване с еднократно прилагане при здрави индивиди, приложението на фамотидин 10 часа преди единичната доза SPRYCEL понижава експозицията на дазатиниб с 61%. В проучване при 14 здрави индивиди, приложението на единична доза 100 mg SPRYCEL 22 часа след 4-дневно приложение на доза 40 mg омепразол при стационарно

състояние намалява AUC на дазатиниб с 43% и $C_{\max}$ с 42%. Трябва да се обмисли заместването на H_2 антагонистите или инхибиторите на протонната помпа с антиациди при пациентите, на лечение със SPRYCEL (вж. точка 4.4).

Антиациди

Неклиничните данни показват, че разтворимостта на дазатиниб е pH-зависима. При здрави индивиди, съпътстващата употреба на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид, със SPRYCEL понижава AUC на единичната доза SPRYCEL с 55%, а $C_{\max}$ с 58%. Въпреки това, когато антиацидите са приемани 2 часа преди единична доза SPRYCEL, не са наблюдавани значими промени в концентрацията или експозицията на дазатиниб. Ето защо, антиацидите трябва да се приемат до 2 часа преди или 2 часа след приема на SPRYCEL (вж. точка 4.4).

Активни вещества, чийто плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от дазатиниб

Съпътстващата употреба на дазатиниб и субстрат на CYP3A4 може да повиши експозицията на CYP3A4 субстрата. В клинично проучване при здрави индивиди, единичната доза 100 mg дазатиниб води до повишение на AUC и $C_{\max}$ на симвастатин, известен CYP3A4 субстрат, съответно с 20 и 37%. Не може да се изключи, че ефектът е по-продължителен след приемането на многократни дози дазатиниб. Ето защо, CYP3A4 субстрати за които е известно, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ергоалкалоиди [ерготамин, дихидроерготамин]), трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, приемащи дазатиниб (вж. точка 4.4).

In vitro данни показват потенциален риск за взаимодействие със субстрати на CYP2C8, като например глизазон.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Сексуално активните мъже и жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечението.

Бременност

На базата на опита при хора се предполага, че дазатиниб причинява вродени малформации, включително дефекти на невралната тръба, както и че има фармакологични ефекти, които оказват вредно влияние върху плода, при приложение по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

SPRYCEL не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с дазатиниб. В случай, че SPRYCEL се прилага по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

Кърмене

Съществува недостатъчна/ограничена информация относно екскрецията на дазатиниб в кърмата или в млякото на животните. Физико-химичните и наличните фармакодинамични/токсикологични данни за дазатиниб показват екскреция в кърмата, поради което рискът за кърмачето не може да бъде изключен.

Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението със SPRYCEL.

Фертилитет

При проучвания върху животни, фертилитетът на мъжки и женски плъхове не е засегнат от терапията с дазатиниб (вж. точка 5.3). Лекарите и другите медицински специалисти трябва да консултират пациентите от мъжки пол на подходяща възраст, за възможните ефекти на SPRYCEL върху фертилитета и тази консултация може да включва обмисляне на съхраняване на сперма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

SPRYCEL има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че по време на лечението с дазатиниб, при тях може да се появят нежелани реакции, като замаяност или замъглено виждане. Ето защо е необходимо препоръчване на повишено внимание по време на шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Данните, описани по-долу, се отнасят до експозицията на SPRYCEL като монотерапия във всички дози, изпитвани в клинични проучвания (N=2 900), включващи 324 възрастни пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, 2 388 възрастни пациенти с ХМЛ или Ph+ ОЛЛ с резистентност или непоносимост към иматиниб и 188 педиатрични пациенти.

Медианата на продължителност на терапията при 2 712 възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза ХМЛ в напреднала фаза или Ph+ ОЛЛ е 19,2 месеца (граница 0-93,2 месеца). Медианата на продължителност на терапията в рандомизирано проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза е приблизително 60 месеца. Медианата на продължителност на терапията при 1 618 възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза е 29 месеца (граница 0-92,9 месеца). Медианата на продължителност на терапията при 1 094 възрастни пациенти с ХМЛ в напреднала фаза или Ph+ ОЛЛ е 6,2 месеца (граница 0-93,2 месеца). Сред 188-те пациенти в педиатрични проучвания, медианата на продължителност на терапията е 26,3 месеца (граница 0-99,6 месеца). В подгрупата от 130 пациенти с ХМЛ в хронична фаза, лекувани със SPRYCEL медианата на продължителност на терапията е 42,3 месеца (граница 0,1-99,6 месеца).

Мнозинството от пациентите, лекувани със SPRYCEL, са получили нежелани реакции в някакъв момент. В общата популация от 2 712 възрастни пациенти, лекувани със SPRYCEL, 520 (19%) са получили нежелани реакции, довели до прекъсване на терапията.

Обобщеният профил на безопасност на SPRYCEL в педиатричната Ph+ CML-CP популация е подобен на този при възрастни, независимо от лекарствената форма, с изключение на несъобщени перикарден излив, плеврален излив, белодробен оток или белодробна хипертония при педиатричната популация. От 130-те лекувани със SPRYCEL педиатрични пациенти с CML-CP, 2 (1,5%) са получили нежелани реакции, довели до прекъсване на терапията.

Списък на нежеланите реакции в таблица

Следните нежелани реакции, с изключение на отклоненията в лабораторните показатели, са съобщавани при пациенти лекувани със SPRYCEL като монотерапия в клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит (Таблица 5). Тези реакции са представени по системо-органни класове и по честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); с неизвестна честота (от наличните постмаркетингови данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Табличен преглед на нежеланите реакции

Инфекции и инфестации	
<i>Много чести</i>	инфекция (включително бактериална, вирусна, гъбична, неопределена)
<i>Чести</i>	пневмония (включително бактериална, вирусна и гъбична), инфекция/възпаление на горните дихателни пътища, херпес вирус инфекция (включително цитомегаловирусна-CMV), ентероколитна инфекция, сепсис (включително нечести случаи с фатален изход)
<i>С неизвестна честота</i>	реактивация на хепатит В

Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Много чести</i>	миелосупресия (включително анемия, неутропения, тромбоцитопения)
<i>Чести</i>	фебрилна неутропения
<i>Нечести</i>	лимфаденопатия, лимфопения
<i>Редки</i>	придобита (чиста) аплазия на еритроцитите
Нарушения на имунната система	
<i>Нечести</i>	свръхчувствителност (включително еритема нодозум)
<i>Редки</i>	анафилактичен шок
Нарушения на ендокринната система	
<i>Нечести</i>	хипотиреоидизъм
<i>Редки</i>	хипертиреоидизъм, тиреоидит
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Чести</i>	нарушения на апетита ^а , хиперурикемия
<i>Нечести</i>	тумор-лизис синдром, дехидратация, хипоалбуминемия, хиперхолестеролемия
<i>Редки</i>	захарен диабет
Психични нарушения	
<i>Чести</i>	депресия, безсъние
<i>Нечести</i>	безпокойство, състояние на обърканост, афективна лабилност, намалено либидо
Нарушения на нервната система	
<i>Много чести</i>	главоболие
<i>Чести</i>	невропатия (включително периферна невропатия), замаяност, дисгеузия, сомнолентност
<i>Нечести</i>	кръвоизлив в ЦНС ^б , синкоп, тремор, амнезия, нарушено равновесие
<i>Редки</i>	цереброваскуларен инцидент, преходна исхемична атака, конвулсия, оптичен неврит, парализа на 7-я нерв, деменция, атаксия
Нарушения на очите	
<i>Чести</i>	зрителни нарушения (включително нарушено зрение, замъглено зрение и намалена зрителна острота), сухота в очите
<i>Нечести</i>	зрителни увреждания, конюнктивит, фотофобия, засилено слъзоотделяне
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Чести</i>	тинитус
<i>Нечести</i>	загуба на слуха, вертиго
Сърдечни нарушения	
<i>Чести</i>	конгестивна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция ^в , перикарден излив [*] , аритмия (включително тахикардия), палпитации
<i>Нечести</i>	инфаркт на миокарда (включително с фатален изход) [*] , удължен QT интервал в електрокардиограма [*] , перикардит, камерна аритмия (включително камерна тахикардия), стенокардия, кардиомегалия, абнормна Т-вълна в електрокардиограма, повишени нива на тропонин
<i>Редки</i>	белодробно сърце, миокардит, остър коронарен синдром, сърдечен арест, удължаване на PR интервала в електрокардиограма, исхемична болест на сърцето, плевроперикардит
<i>С неизвестна честота</i>	предсърдно мъждене/предсърдно трептене
Съдови нарушения	
<i>Много чести</i>	кръвоизлив ^г
<i>Чести</i>	хипертония, топли вълни
<i>Нечести</i>	хипотония, тромбоза, тромбоза
<i>Редки</i>	тромбоза на дълбоките вени, емболия, ливедо ретикуларис
<i>С неизвестна честота</i>	тромботична микроангиопатия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Много чести</i>	плеврален излив [*] , диспнея
<i>Чести</i>	белодробен оток [*] , белодробна хипертония [*] , белодробна инфилтрация, пневмонит, кашлица

<i>Нечести</i>	белодробна артериална хипертония, бронхоспазм, астма, хилоторакс*
<i>Редки</i>	белодробна емболия, остър респираторен дистрес синдром
<i>С неизвестна честота</i>	интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много чести</i>	диария, повръщане, гадене, болка в корема
<i>Чести</i>	стомашно-чревно кървене*, колит (включително неутропеничен колит), гастрит, мукозно възпаление (включително мукозит/стоматит), диспепсия, абдоминална дистензия, запек, нарушение на меките тъкани в устата
<i>Нечести</i>	панкреатит (включително остър панкреатит), язва в горния отдел на стомашно-чревния тракт, езофагит, асцит*, анална фисура, дисфагия, гастроезофагеална рефлуксна болест
<i>Редки</i>	гастроентеропатия със загуба на протеини, илеус, анална фистула
<i>С неизвестна честота</i>	стомашно-чревен кръвоизлив с фатален изход*
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Нечести</i>	хепатит, холецистит, холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Много чести</i>	кожен обрив ^а
<i>Чести</i>	алопеция, дерматит (включително екзема), пруритус, акне, суха кожа, уртикария, хиперхидроза
<i>Нечести</i>	неутрофилна дерматоза, фоточувствителност, нарушение на пигментацията, паникулит, кожни язви, булозни състояния, нарушения на ноктите, синдром на палмаро-плантарна еритродисестезия, нарушение на окосмяването
<i>Редки</i>	левкоцитокластен васкулит, кожна фиброза
<i>С неизвестна честота</i>	Синдром на Stevens-Johnson ^с
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Много чести</i>	болка в мускулите и костите ^ж
<i>Чести</i>	артралгия, миалгия, мускулна слабост, скованост в мускулите и ставите, мускулни спазми
<i>Нечести</i>	рабдомиолиза, остеонекроза, мускулно възпаление, тендинит, артрит
<i>Редки</i>	забавено свързване на епифизите, ^з забавен растеж ^з
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Нечести</i>	бъбречно увреждане (включително бъбречна недостатъчност), често уриниране, протеинурия
<i>С неизвестна честота</i>	нефрозен синдром
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	
<i>Редки</i>	Аборт
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Нечести</i>	гинекомастия, нарушение в менструацията
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Много чести</i>	периферен оток ^и , умора, пирексия, оток на лицето ^й
<i>Чести</i>	астения, болка, болка в гърдите, генерализиран едем ^{*к} , тръпки
<i>Нечести</i>	неразположение, други повърхностни отоци ^л
<i>Редки</i>	нарушение на походката
Изследвания	
<i>Чести</i>	намаляване на теглото, увеличаване на теглото
<i>Нечести</i>	повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на гама-глутамилтрансферазата
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
<i>Чести</i>	Контузия

^а Включва намален апетит, ранно усещане за ситост, повишен апетит.

- ^б Включва кръвоизлив в централната нервна система, церебрален хематом, церебрален кръвоизлив, екстрадурален хематом, интракраниален кръвоизлив, хеморагичен инсулт, субарахноиден кръвоизлив, субдурален хематом и субдурален кръвоизлив.
- ^в Включва повишен мозъчен натриуретичен пептид, камерна дисфункция, левокамерна дисфункция, деснокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, хронична сърдечна недостатъчност, конгестивна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, конгестивна кардиомиопатия, дистолитична дисфункция, намалена фракция на изтласкване и камерна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, деснокамерна недостатъчност и камерна хипокинезия.
- ^г Изключва стомашно-чревни кървене и кървене от ЦНС; тези нежелани реакции са изброени съответно към системно-органен клас “Стомашно-чревните нарушения” и системно-органен клас “Нарушения на нервната система”.
- ^д Включва лекарствена ерупция, еритема, еритема мултиформе, еритроза, ексфолиативен обрив, генерализиран еритем, генитален обрив, топлинен обрив, милиуми, милиария, пустулозен псориазис, обрив, еритематозен обрив, фоликуларен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, пруритичен обрив, пустулозен обрив, везикулозен обрив, кожна ексфолиация, кожно дразнене, токсичен кожен обрив, везикулозен обрив и васкулитен обрив.
- ^е В постмаркетингови условия са съобщени отделни случаи на синдром на Stevens-Johnson. Не може да бъде установено дали тези кожно-лигавични нежелани реакции са пряко свързани със SPRYCEL или със съпътстващ лекарствен продукт.
- ^ж Болка в мускулите и костите, докладвана по време на или след преустановяване на лечението.
- ^з Съобщават се като чести в педиатрични проучвания.
- ^и Гравитационен оток, локализиран оток, периферен оток.
- ⁱⁱ Конюнктивален оток, оток на окото, подуване на окото, оток на клепача, оток на лицето, оток на устните, макулен оток, оток на устата, оток на орбитата, оток на периорбитата, подпухване на лицето.
- ^к Претоварване с течности, задържане на течности, оток на гастроинтестиналния тракт, генерализиран оток, оток, дължащ се на сърдечно заболяване, перинефрален излив, оток след интервенция, висцерален оток.
- ^л Подуване на гениталиите, оток на мястото на инцизията, генитален оток, оток на пениса, подуване на пениса, оток на скротума, подуване на кожата, подуване на тестисите, вулвовагинално подуване.
- ^{*} За допълнителни детайли, вижте точка “Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

Миелосупресия

Лечението със SPRYCEL е свързано с анемия, неутропения и тромбоцитопения. Тяхната поява е по-ранна и по-честа при пациенти с напреднала фаза на ХМЛ или Ph⁺ ОЛЛ, отколкото в хронична фаза на ХМЛ (вж. точка 4.4).

Кървене

Свързани с лекарството нежелани реакции на кървене, вариращи от петехии и епистаксис до кървене от страна на стомашно-чревния тракт степен 3 или 4 и кръвоизлив в ЦНС, са съобщени при пациенти, приемащи SPRYCEL (вж. точка 4.4).

Задържане на течности

Различни нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и перикарден излив със или без повърхностен оток, може да се опишат общо като “задържане на течности”. В проучване при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза след минимум 60-месечно проследяване, нежелани реакции на задържане на течности, свързани с прием на дазатиниб, включват плеврален излив (28%), повърхностен оток (14%), белодробна хипертония (5%), генерализиран оток (4%) и перикарден излив (4%). Застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция и белодробен оток са съобщени при < 2% от пациентите.

Кумулативната честота на свързания с дазатиниб плеврален излив (всички степени) във времето е 10% на 12-ия месец, 14% на 24-ия, 19% на 36-ия, 24% на 48-ия и 28% на 60-ия месец. Общо 46 от пациентите, лекувани с дазатиниб, са имали рецидивиращи плеврални изливи. Седемнадесет пациенти са имали 2 отделни нежелани реакции, 6 са имали 3 нежелани реакции, 18 са имали 4 до 8 нежелани реакции и 5 са имали > 8 епизода на плеврален излив.

Медианата на времето до първия свързан с дазатиниб плеврален излив степен 1 или 2 е 114 седмици (граница 4 и 299 седмици). По-малко от 10% от пациентите с плеврален излив са имали тежък, свързан с дазатиниб, плеврален излив (степен 3 или 4). Медианата на времето до първата поява на свързан с дазатиниб плеврален излив степен ≥ 3 е 175 седмици (граница 114 и 274 седмици). Медианата на продължителност на свързания с дазатиниб плеврален излив (всички степени) е 283 дни (~40 седмици).

Плевралният излив обикновено е обратим и се овладява чрез прекъсване на лечението със SPRYCEL, както и чрез използване на диуретици или друго подходящо поддържащо лечение

(вж. точка 4.2 и 4.4). От пациентите с плеврален излив, свързан с лечението с дазатиниб (n=73), при 45 (62%) е имало прекъсване на приложението и при 30 (41%) е имало намаляване на дозата. В допълнение, 34 (47%) са получили диуретици, 23 (32%) са получили кортикостероиди и 20 (27%) са получили както кортикостероиди, така и диуретици. Девет (12%) пациенти са подложени на терапевтична торакоцентеза.

Шест процента от пациентите, лекувани с дазатиниб, са прекъснали терапията поради свързан с лекарството плеврален излив.

Плевралният излив не нарушава способността на пациентите да получат отговор. Въпреки прекъсване на приложението или коригиране на дозата, от пациентите с плеврален излив, лекувани с дазатиниб, 96% са постигнали cCCyR, 82% са постигнали MMR и 50% са постигнали MR4,5.

Вижте точка 4.4 за допълнителна информация относно пациенти с ХМЛ в хронична фаза и ХМЛ в напреднала фаза или Ph+ ОЛЛ.

Съобщавани са и случаи на хилоторакс при пациенти с плеврален излив. Някои случаи на хилоторакс отзвучават след прекратяване, прекъсване или намаляване на дозата на дазатиниб, но повечето случаи също изискват допълнително лечение.

Белодробна артериална хипертония (БАХ)

БАХ (прекапилярна белодробна артериална хипертония потвърдена с дясна сърдечна катетеризация) е докладвана във връзка с експозиция на дазатиниб. В тези случаи, БАХ е докладвана след започване на терапия с дазатиниб, включително и след повече от една година лечение. Пациентите с БАХ, съобщени по време на лечение с дазатиниб в повечето от случаите са приемали съпътстващо лечение или са имали съпътстващи заболявания в допълнение към основното злокачествено заболяване. Подобрения в хемодинамиката и клиничните параметри са наблюдавани при пациенти с БАХ, след прекратяване на терапията с дазатиниб.

Удължаване на QT интервала

В изпитване фаза III при пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, един пациент (< 1%) от лекуваните със SPRYCEL имал QTcF > 500 msec след минимум 12-месечно проследяване (вж точка 4.4). Няма съобщения за други пациенти с QTcF > 500 msec след минимум 60-месечно проследяване.

В 5 клинични изпитвания фаза II при пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб, ЕКГ са били направени многократно на изходно ниво и по време на лечението в предварително определени времеви точки и са били разчетени централно за 865 пациенти получаващи SPRYCEL 70 mg два пъти дневно. QT интервалът е бил коригиран спрямо сърдечната честота по метода на Fridericia. Във всички времеви точки след приемане на дозата в ден 8, средните промени от изходното ниво в QTcF интервала са били 4 – 6 msec, с горна граница на 95% доверителен интервал < 7 msec. От 2 182 пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб, които са получавали SPRYCEL при клинични изпитвания, 15 (1%) са имали удължаване на QTc интервала, съобщено като нежелана реакция. Двадесет и един пациенти (1%) са имали QTcF > 500 msec (вж точка 4.4).

Сърдечни нежелани реакции

Пациенти с рискови фактори или анамнеза за сърдечно заболяване трябва внимателно да бъдат наблюдавани за признаци или симптоми, показателни за сърдечна дисфункция, и трябва да бъдат съответно оценявани и лекувани (вж точка 4.4).

Реактивация на хепатит В

Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход (вж. точка 4.4).

В проучване фаза III за оптимизиране на дозата при пациенти в хронична фаза на ХМЛ с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб (медиана на продължителност на лечението 30 месеца), за плеврален излив и застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция е съобщавано по-рядко при пациенти, лекувани със SPRYCEL 100 mg веднъж дневно отколкото при пациенти, лекувани със SPRYCEL 70 mg два

пъти дневно. За миелосупресия също се съобщава по-рядко при групата пациенти, лекувани със 100 mg веднъж дневно (вж. Отклонения в лабораторните показатели по-долу). Медианата на продължителност на терапията при групата, лекувана със 100 mg веднъж дневно е 37 месеца (граници 1-91 месеца). Кумулативните честоти на избрани нежелани реакции, съобщени при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно, са показани в Таблица 6а.

Таблица 6а: Избрани нежелани реакции, съобщавани при проучване фаза III за оптимизиране на дозата: (непоносимост към иматиниб или резистентна ХМЛ в хронична фаза)^a

	Минимум 2 години проследяване		Минимум 5 години проследяване		Минимум 7 години проследяване	
	Всички степени	Степен 3 /4	Всички степени	Степен 3 /4	Всички степени	Степен 3 /4
Предпочитан термин	Процент (%) пациенти					
Диария	27	2	28	2	28	2
Задържане на течности	34	4	42	6	48	7
Повърхностен оток	18	0	21	0	22	0
Плеврален излив	18	2	24	4	28	5
Генерализиран оток	3	0	4	0	4	0
Перикарден излив	2	1	2	1	3	1
Белодробна хипертония	0	0	0	0	2	1
Кървене	11	1	11	1	12	1
Кървене от стомашно-чревния тракт	2	1	2	1	2	1

^a Резултати от проучване фаза III за оптимизиране на дозата, съобщени при популацията с препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно (n= 165)

В проучване фаза III за оптимизиране на дозата при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза и Ph⁺ ОЛЛ медианата на продължителност на лечението е 14 месеца за напреднала фаза на ХМЛ, 3 месеца за миелоидна бластна фаза на ХМЛ, 4 месеца за лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и 3 месеца за Ph⁺ ОЛЛ. Избрани нежелани реакции, съобщени при препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно, са показани в Таблица 6б. Проучена е също и схема 70 mg два пъти дневно. Схемата 140 mg веднъж дневно е показала сравним профил на ефикасност със схемата 70 mg два пъти дневно, но по-благоприятен профил на безопасност.

Таблица 6б: Избрани нежелани реакции, съобщавани по време на проучване фаза III за оптимизиране на дозата: ХМЛ в напреднала фаза и Ph+ ОЛЛ^a

	140 mg веднъж дневно n = 304	
	Всички степени	Степен 3/4
Предпочитан термин	Процент (%) пациенти	
Диария	28	3
Задържане на течности	33	7
Повърхностен оток	15	< 1
Плеврален излив	20	6
Генерализиран оток	2	0
Застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция ^б	1	0
Перикарден излив	2	1
Белодробен оток	1	1
Кървене	23	8
Кървене от стомашно-чревния тракт	8	6

^a Резултати от проучване фаза III за оптимизиране на дозата, съобщени при популацията с препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно (n= 304) при 2 -годишно крайно проследяване в рамките на проучването.

^б Включва камерна дисфункция, сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, застойна кардиомиопатия, диастолна дисфункция, намалена фракция на изтласкване и камерна недостатъчност.

Освен това има две проучвания с общо 161 педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ, при които SPRYCEL се прилага в комбинация с химиотерапия. В основното проучване, 106 педиатрични пациенти получават SPRYCEL в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане без прекъсване. В подкрепящо проучване с 55 педиатрични пациенти, 35 получават SPRYCEL в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане с прекъсване (две седмици на лечение, последвани от една до две седмици без лечение) и 20 пациенти получават SPRYCEL в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане без прекъсване. При общо 126-те педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ, лекувани със SPRYCEL по схема на прилагане без прекъсване, средната продължителност на терапията е 23,6 месеца (в диапазона от 1,4 до 33 месеца).

От 126-те педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ, които са били на схема на прилагане без прекъсване 2 (1,6 %) са получили нежелани реакции, довели до прекратяване на терапията. Нежеланите реакции, докладвани в тези две педиатрични проучвания с честота $\geq 10\%$ при пациенти на схема на прилагане без прекъсване, са представени в Таблица 7. Трябва да се отбележи, че плеврален излив е докладван при 7 (5,6 %) пациенти от тази група и поради това не е включен в таблицата.

Таблица 7: Нежелани реакции, докладвани при $\geq 10\%$ от педиатричните пациенти с Ph+ ОЛЛ, лекувани със SPRYCEL по схема на прилагане без прекъсване в комбинация с химиотерапия (N=126)^a

Нежелани реакции	Процент (%) пациенти	
	Всички степени	Степен 3/4
Фебрилна неутропения	27,0	26,2
Гадене	20,6	5,6
Повръщане	20,6	4,8
Абдоминална болка	14,3	3,2
Диария	12,7	4,8
Пирексия	12,7	5,6
Главоболие	11,1	4,8
Намален апетит	10,3	4,8
Слабост	10,3	0

^a В основното проучване от общо 106 пациенти, 24 пациенти са получили поне веднъж прах за перорална суспензия, 8 от които са получавали само прах за перорална суспензия.

Отклонения в лабораторните показатели

Хематология

В изпитване фаза III при новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ след минимум 12-месечно проследяване са съобщени следните отклонения степен 3 и 4 в лабораторните показатели при пациенти, приемащи SPRYCEL: неутропения (21%), тромбоцитопения (19%) и анемия (10%). След минимум 60-месечно проследяване кумулативните честоти на неутропения, тромбоцитопения и анемия са били съответно 29%, 22% и 13%.

При лекувани със SPRYCEL пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ с миелосупресия степен 3 или 4, възстановяването обикновено настъпва след краткотрайно преустановяване на лечението и/или намаляване на дозата, като окончателно преустановяване на лечението настъпва при 1,6% от пациентите след минимум 12-месечно проследяване. След минимум 60-месечно проследяване кумулативната честота на окончателно преустановяване поради степен 3 или 4 миелосупресия е било 2,3%.

При пациенти с ХМЛ с резистентност или непоносимост към иматиниб, цитопениите (тромбоцитопения, неутропения и анемия) са постоянна находка. Въпреки това появата на цитопениите има ясна зависимост от етапа на заболяването. Честотата на отклонения в хематологичните показатели степен 3 и 4 е представена в Таблица 8.

Таблица 8: СТС степени 3/4 лабораторни отклонения в хематологичните показатели от клинични проучвания при пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб^a

	Хронична фаза (n= 165) ^б	Напреднала фаза (n= 157) ^в	Миелоидна	Лимфоидна
			бластна фаза (n= 74) ^в	бластна фаза и Ph+ ОЛЛ (n= 168) ^в
Процент (%) пациенти				
Хематологични показатели				
Неутропения	36	58	77	76
Тромбоцитопения	23	63	78	74
Анемия	13	47	74	44

^a Резултати от проучване фаза III за оптимизиране на дозата, отчетени след 2-годишно проследяване в рамките на проучването.

^b Резултати от проучване CA180-034 при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно.

^b Резултати от проучване CA180-035 при препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно.

СТС степени: неутропения (степен 3 $\geq 0,5$ -< $1,0 \times 10^9/l$, степен 4 < $0,5 \times 10^9/l$); тромбоцитопения (степен 3 ≥ 25 -< $50 \times 10^9/l$, степен 4 < $25 \times 10^9/l$); анемия (хемоглобин степен 3 ≥ 65 -< 80 g/l , степен 4 < 65 g/l).

Кумулативната степен 3 или 4 цитопении при пациенти, лекувани със 100 mg веднъж дневно, е подобна на 2-та и 5-та година, включително: неутропения (35% срещу 36%), тромбоцитопения (23% срещу 24%) и анемия (13% срещу 13%).

При пациентите с миелосупресия степен 3 или 4, възстановяването обикновено настъпва след краткотрайно преустановяване на лечението и/или намаляване на дозата, като окончателно преустановяване на лечението е съобщавано при 5% от пациентите. Повече от пациентите продължават лечението без по-нататъшни данни за миелосупресия.

Биохимия

В изпитване при новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, степен 3 или 4 хипофосфатемия е докладвана при 4 % от пациентите, приемащи SPRYCEL и степен 3 или 4 повишаване на трансаминазите, креатинин и билирубин са съобщени при $\leq 1\%$ от пациентите след минимум 12-месечно проследяване. След минимум 60-месечно проследяване кумулативната честота на хипофосфатемия степен 3 или 4 е била 7%, на повишение на креатинина и билирубина степен 3 или 4 - 1%, а на повишение на трансаминазите степен 3 или 4 остава 1%. Няма случаи на преустановяване на лечението със SPRYCEL поради тези биохимични лабораторни показатели.

2-годишно проследяване

Степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или билирубина е съобщавано при 1% от пациентите в хронична фаза на ХМЛ (с резистентност или непоносимост към иматиниб), като оценката на данните показва повишение на честотата от порядъка на 1 до 7% от пациентите с напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ. Тези състояния обикновено се овладяват чрез понижаване на дозата и прекъсване на лечението. В проучване фаза III за оптимизиране на дозата, при пациенти с хронична фаза ХМЛ, степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или билирубина се съобщава при $\leq 1\%$ от пациентите с подобна ниска честота в четирите лекувани групи. В проучване фаза III за оптимизиране на дозата при напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или билирубина се съобщава при 1 до 5% от пациентите в терапевтичните групи.

Приблизително 5% от лекуваните със SPRYCEL пациенти, които са били с нормални изходни нива, са имали преходна хипокалциемия степен 3 или 4 в даден момент от проучването. Като цяло, няма връзка между понижението на калция и клиничните симптоми. Пациентите, развиващи хипокалциемия степен 3 или 4, често се възстановяват с помощта на перорално добавяне на калций. Степен 3 или 4 хипокалциемия, хипокалиемия и хипофосфатемия са били съобщени при пациенти с всички фази на ХМЛ, но са били съобщени с повишена честота при пациенти с миелоидна или лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ. Повишаване на нивата на креатинина от степен 3 или 4 са съобщени при $< 1\%$ от пациентите с хронична фаза на ХМЛ и са съобщени с повишена честота при 1 до 4% от пациентите с напреднала фаза на ХМЛ.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на SPRYCEL, приложен като монотерапия при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP е сравним с този при възрастни. Профилът на безопасност на SPRYCEL, приложен в комбинация с химиотерапия при педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ е в съответствие с известния профил на безопасност на SPRYCEL при възрастни и очакваните ефекти от химиотерапията, с изключение на по-ниската честота на плеврален излив при педиатричните пациенти в сравнение с възрастните.

В педиатричните ХМЛ проучвания, честотата на отклоненията в лабораторните показатели съответства на известния профил на лабораторните показатели при възрастни.

При педиатричните ОЛЛ проучвания, честотата на отклоненията в лабораторните показатели съответства на известния профил на лабораторните показатели при възрастни за пациент с остра левкемия, който получава основна химиотерапевтична схема на прилагане.

Специални популации

Макар че профилът на безопасност на SPRYCEL при пациенти в старческа възраст е сходен с този при по-младата популация, при пациентите на и над 65 години съществува по-голяма вероятност за развитие на често съобщаваните нежелани реакции като умора, плеврален излив, диспнея, кашлица, кървене от долната част на стомашно-чревния тракт и смущения в апетита, по-вероятно е да получат по-рядко съобщавани нежелани реакции като раздуване на корема, замаяност, перикарден излив, конгестивна сърдечна недостатъчност и намаляване на теглото и трябва да бъдат наблюдавани внимателно (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на SPRYCEL в клинични проучвания е ограничен до единични случаи. Най-високото предозиране с 280 mg на ден за една седмица е докладвано при двама пациенти, като и при двамата се наблюдава значително понижаване на броя на тромбоцитите. Тъй като дазатиниб е свързан с миелосупресия степен 3 или 4 (вж. точка 4.4), пациентите които приемат повече от препоръчаната доза, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за миелосупресия, като им бъде проведено подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори, АТС код: L01EA02

Фармакодинамика

Дазатиниб инхибира активността на BCR-ABL киназата и принадлежащите към семейството на SRC кинази, заедно с множество други определени онкогенни кинази, включително c-KIT, ефрин (EPH) рецепторните кинази и PDGFβ рецептора. Дазатиниб е мощен, субнаномоларен инхибитор на BCR-ABL киназата с активност при концентрация 0,6-0,8 nM. Той се свързва, както с неактивираната, така и с активираната форма на BCR-ABL ензима.

Механизъм на действие

In vitro, дазатиниб е активен при левкемични клетъчни линии, представляващи варианти на иматиниб-чувствителни или резистентни заболявания. Тези неклинични проучвания показват, че дазатиниб може да преодолее резистентността към иматиниб, получена в резултат на BCR-ABL свръхекспресия, BCR-ABL киназа доминантни мутации, активиране на алтернативни сигнални пътища, включително семейството на SRC киназите (LYN, HCK) и множествена (лекарствена) резистентност с помощта на генна свръхекспресия. В допълнение на това, дазатиниб инхибира семейството на SRC киназите при субнаномоларни концентрации.

In vivo, по време на отделни експериментални проучвания с помощта на миши модели на ХМЛ, дазатиниб предотвратява обострянето на хроничната ХМЛ до бластна фаза и удължава преживяемостта на мишки, носещи клетъчни линии, получени от пациенти с ХМЛ, развивали се на различни места, включително в централната нервна система.

Клинични ефикасност и безопасност

По време на изпитване фаза I, хематологичен и цитогенетичен отговор е наблюдаван при всички фази на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ при първоначалното лечение при 84 пациенти, продължило до 27 месеца. Отговорите са били устойчиви при всички фази на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ.

За определяне на безопасността и ефикасността на дазатиниб при пациенти с ХМЛ в хронична, напреднала или миелоидна бластна фаза, резистентни или с непоносимост към иматиниб, са проведени четири неконтролирани, отворени клинични изпитвания фаза II с едно рамо. Едно рандомизирано, несравнително изпитване е било проведено при пациенти в хронична фаза, при които е бил налице неуспех от първоначалното лечение с 400 или 600 mg иматиниб. Началната доза е била 70 mg дазатиниб два пъти дневно. Промяна на дозата е била разрешена с цел подобряване на активността или овладяване на токсичността (вж. точка 4.2).

Проведени са две рандомизирани, отворени, фаза III изпитвания за оценка на ефикасността на дазатиниб, прилаган веднъж дневно, в сравнение с дазатиниб, прилаган два пъти дневно. Освен това е проведено едно открито, рандомизирано, сравнително фаза III изпитване при възрастни пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ.

Ефикасността на дазатиниб се базира на степента на хематологичния и цитогенетичния отговор.

Продължителността на отговора и изчислената степен на преживяемост предоставят допълнителни доказателства за клиничната полза от дазатиниб.

Общо 2 712 пациенти са били подложени на оценка в клинични изпитвания; от тях 23% са били ≥ 65 годишна възраст, а 5% са били ≥ 75 години.

Хронична фаза ХМЛ - новодиагностицирана

Проведено е международно отворено, многоцентрово, рандомизирано, сравнително фаза III изпитване при възрастни пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ. Пациентите са били рандомизирани да получават или SPRYCEL 100 mg веднъж дневно или иматиниб 400 mg веднъж дневно. Първичната крайна точка е била степента на потвърдения пълен цитогенетичен отговор (complete cytogenetic response (cCCyR)) в рамките на 12 месеца. Вторичните крайни точки включват времето на cCCyR (мярка за продължителност на отговора), времето до cCCyR, степента на голям молекулярен отговор (MMR), времето до MMR, преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS). Други резултати за ефикасност включват CCyR и пълен молекулярен отговор (complete molecular response (CMR)). Проучването продължава.

Общо 519 пациенти са били рандомизирани в групи на лечение: 259 на лечение със SPRYCEL и 260 с иматиниб. Изходните данни са били балансиращи между двете групи на лечение по отношение на възрастта (медианата на възрастта е била 46 години за групата на SPRYCEL и 49 години за групата на иматиниб със съответно 10% и 11% пациенти на и над 65 годишна възраст), пол (жени съответно 44% и 37%), и раса (съответно бяла 51% и 55%; монголоидна 42% и 37%). На изходно ниво разпределението на Hasford Scores е било сходно в групата за лечение със SPRYCEL и групата на иматиниб (нисък риск: 33% и 34%; среден риск 48% и 47%; висок риск: съответно 19% и 19%).

При проследяване най-малко 12 месеца, 85% от пациентите рандомизирани в групата за лечение със SPRYCEL и 81% от пациентите рандомизирани на лечение с иматиниб, все още са били на лечение от първа линия. 3% от лекуваните със SPRYCEL и 5% от лекуваните с иматиниб пациенти са преустановили лечението в рамките на 12 месеца поради прогресиране на заболяването.

При проследяване най-малко 60 месеца, 60% от пациентите, рандомизирани в групата на лечение със SPRYCEL, и 63% от пациентите, рандомизирани на лечение с иматиниб, са продължавали лечението от първа линия. 11% от лекуваните със SPRYCEL и 14% от лекуваните с иматиниб пациенти са преустановили лечението в рамките на 60 месеца поради прогресиране на заболяването.

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 9. Статистически значимо по-голям процент пациенти в групата със SPRYCEL са постигнали CCyR в сравнение с пациентите в групата на иматиниб през първите 12 месеца от лечението. Ефикасността на SPRYCEL се

доказва последователно при различни подгрупи, формирани по отношение на възраст, пол и изходно ниво за Hasford скор.

Таблица 9: Резултати за ефикасност от проучване фаза III на новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза

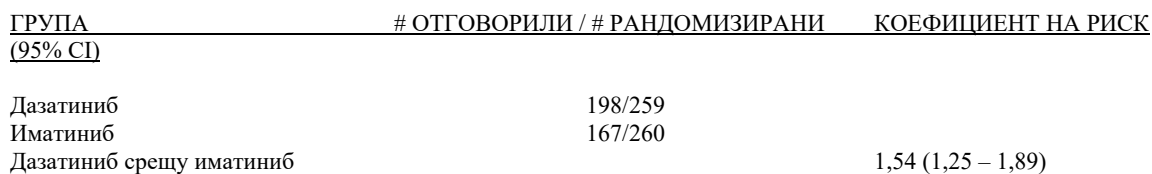
	SPRYCEL n= 259	иматиниб n= 260	р-стойност
Отговор (95% доверителен интервал)			
Цитогенетичен отговор			
за 12 месеца			
сCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
за 24 месеца			
сCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
за 36 месеца			
сCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
за 48 месеца			
сCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
за 60 месеца			
сCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Голям молекулярен отговор^b			
12 месеца	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 месеца	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 месеца	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 месеца	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 месеца	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Коефициент на риск (HR)			
за 12 месеца (99,99% CI)			
Време до сCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Време до MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Продължителност на сCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
за 24 месеца (95% CI)			
Време до сCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Време до MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Продължителност на сCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
за 36 месеца (95% CI)			
Време до сCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Време до MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Продължителност на сCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
за 48 месеца (95% CI)			
Време до сCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Време до MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Продължителност на сCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
за 60 месеца (95% CI)			
Време до сCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Време до MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Продължителност на сCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Потвърденият пълен цитогенетичен отговор (сCCyR) се определя като отговор, отчетен в два последователни момента (през интервал от най-малко 28 дни).

^b Големият молекулярен отговор (по всяко време) се определя като BCR-ABL съотношения $\leq 0,1\%$ чрез RQ-PCR в проби от периферна кръв, стандартизирани по Международната скала. Това са кумулативни честоти, представящи минимално проследяване за определената времева рамка.

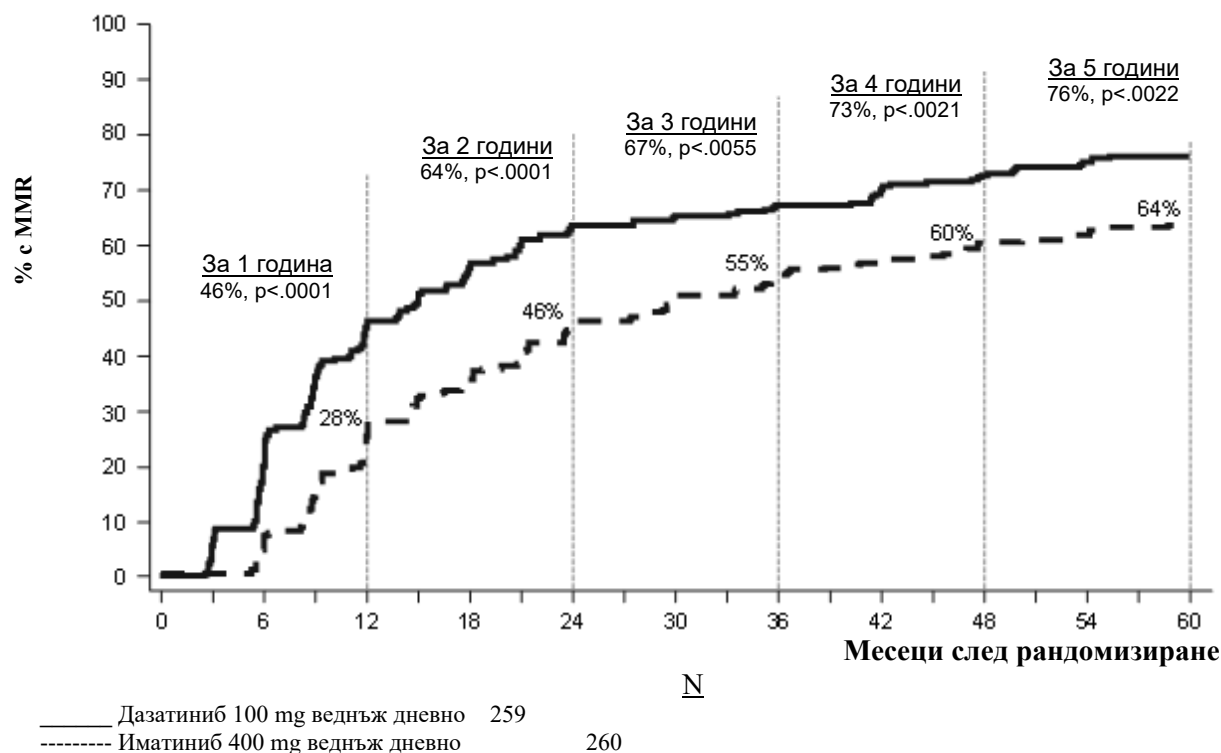
След 60 месеца проследяване, медианата на времето до сCCyR е било 3,1 месеца в групата със SPRYCEL и 5,8 месеца в групата на иматиниб при пациенти с потвърден CCyR. Медианата на времето до MMR след 60 месеца проследяване е била 9,3 месеца в групата със SPRYCEL и 15,0 месеца в групата на иматиниб при пациенти с MMR. Тези резултати са в съответствие с наблюдаваните при 12, 24 и 36 месеца.

Фиг.1: Оценка по Kaplan-Meier на времето до голям молекулярен отговор (MMR)



Степента на MMR в конкретните времеви точки е изобразена графично на Фигура 2. Степента на MMR е по-висока при пациентите, лекувани с дазатиниб, в сравнение с тези, лекувани с иматиниб.

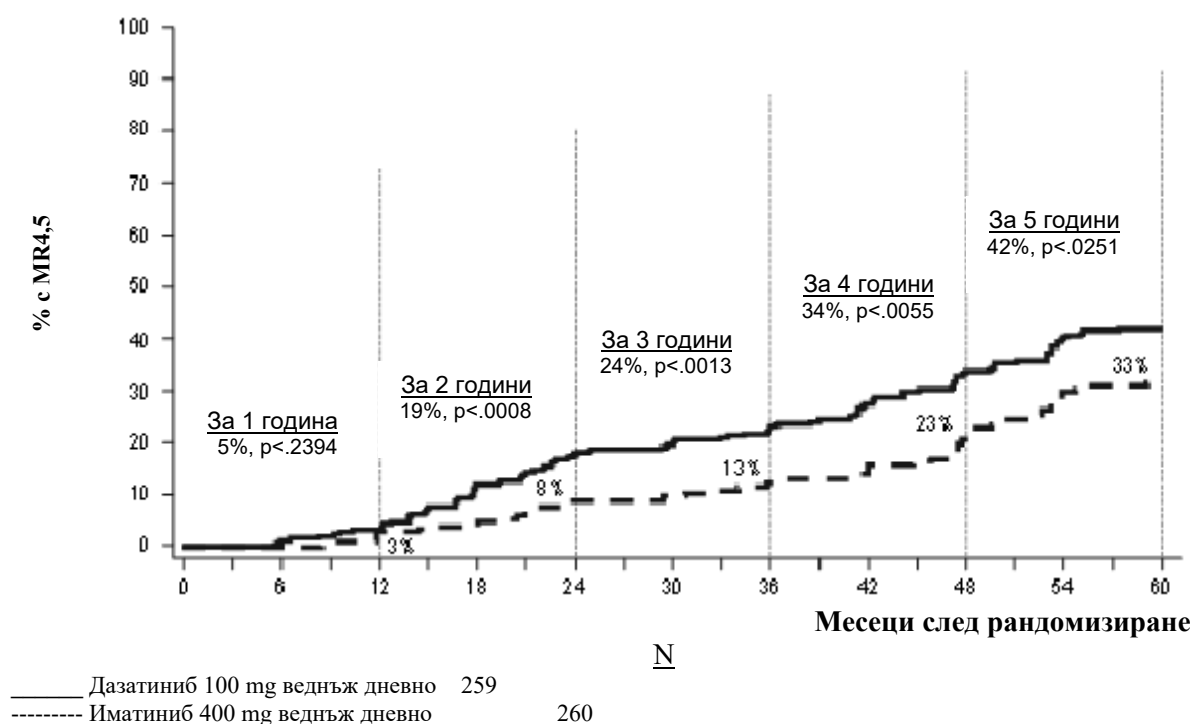
Фиг. 2: Степени на MMR във времето – всички рандомизирани пациенти в проучване фаза III на новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза



Процентът пациенти, постигнали съотношение BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (4-log редукция) във всеки един момент, е бил по-висок в групата на лечение със SPRYCEL в сравнение с групата на лечение с иматиниб (54,1% срещу 45%). Процентът пациенти, постигнали съотношение BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (4,5-log редукция) във всеки един момент, е бил по-висок в групата на лечение със SPRYCEL в сравнение с групата на лечение с иматиниб (44% срещу 34%).

Степените на MR4,5 във времето са изобразени графично на Фигура 3. Степените на MR4,5 във времето са по-високи при пациенти, лекувани с дазатиниб, в сравнение с тези, лекувани с иматиниб.

Фиг. 3: Степените на MR4,5 във времето - Всички рандомизирани пациенти в проучване фаза III на новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза.



Степента на MMR във всеки един момент във всяка една от рисковите групи, определен чрез Hasford скор, е била по-висока в групата на лечение със SPRYCEL в сравнение с групата на лечение с иматиниб (съответно нисък риск: 90% и 69%; междинен риск: 71% и 65%; висок риск: 67% и 54%).

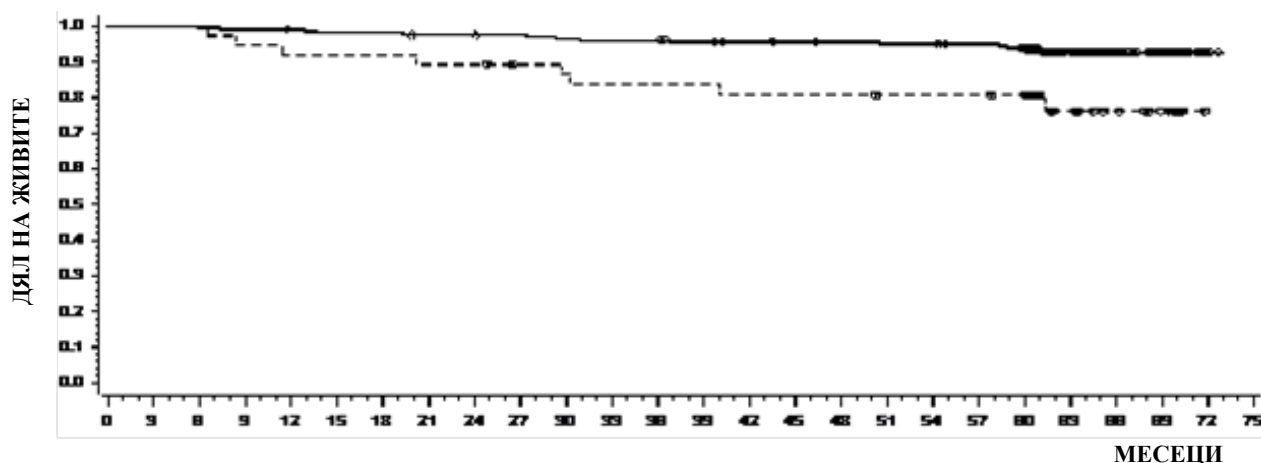
При допълнителен анализ, повече от лекуваните с дазатиниб пациенти (84%) са получили ранен молекулярен отговор (определен като BCR-ABL нива $\leq 10\%$ на 3-тия месец), в сравнение с пациентите лекувани с иматиниб (64%). Пациентите постигнали ранен молекулярен отговор са с по-нисък риск от трансформация, по-висока степен на преживяемост без прогресия (PFS) и по-висока степен на средна преживяемост (OS), както е представено в таблица 10.

Таблица 10: Пациенти на дазатиниб с BCR-ABL $\leq 10\%$ и $> 10\%$ на 3-тия месец

Дазатиниб N = 235	Пациенти с BCR-ABL $\leq 10\%$ на 3-тия месец	Пациенти с BCR-ABL $> 10\%$ на 3-тия месец
Брой пациенти (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Трансформация след 60 месеца, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Степен на PFS за 60 месеца (95% CI)	92,0% (89,6; 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Степен на OS за 60 месеца (95% CI)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

Степента на OS в конкретните времеви точки е изобразена графично на Фигура 4. Степента на OS е по-висока при пациенти, лекувани с дазатиниб, които са постигнали ниво на BCR-ABL $\leq 10\%$ на 3-тия месец, в сравнение с тези, които не са.

Фиг. 4: Графика за обща преживяемост при дазатиниб според VCR-ABL нива ($\leq 10\%$ или $> 10\%$) на месец 3 в проучване фаза III при новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза



Пациенти в риск
 ≤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 36 34 34 34 33 33 31 30 29 29 29 28 28 28 27 27 27 26 15 10 6 0 0
 — ≤ 10% ————— >10%
 ♦♦♦ Цензурирани ○○○ Цензурирани

ГРУПА	# СМЪРТНИ СЛУЧАИ / # Land Пациенти	МЕДИАНА (95% CI)	КОЕФИЦИЕНТ НА
РИСК (95% CI)			
≤10%	14/198	.(. - .)	
>10%	8/37	.(. - .)	
			0,29
(0,12 – 0,69)			

Прогресията на заболяването е дефинирана като увеличение броя на белите кръвни клетки въпреки подходящото лечение, загуба на CHR, частичен CyR или CCyR, прогресия до напреднала или бластна фаза или смърт. Изчислената степен на PFS за 60 месеца е била 88,9% (CI: 84% - 92,4%) за групите на лечение с дазатиниб и иматиниб. След 60 месеца преминаване към напреднала или бластна фаза настъпва при по-малко пациенти на лечение с дазатиниб (n= 8; 3%) в сравнение с пациентите, лекувани с иматиниб (n= 15; 5,8%). Изчислените степени на преживяемост за период от 60 месеца за пациенти лекувани с дазатиниб и иматиниб, са били съответно 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) и 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Няма разлика в OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, p= 0,9800) и PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, p = 0,9998) между дазатиниб и иматиниб.

При пациентите, които съобщават за прогресия на заболяването или преустановяват лечението с дазатиниб или иматиниб, при наличие на кръвни проби, е изследван BCR-ABL. При двете рамена на лечение е наблюдавана сходна честота на мутации. Установените мутации в групата, лекувана с дазатиниб, са били T315I, F317I/L и V299L. Различен спектър от мутации е открит в групата, лекувана с иматиниб. Въз основа на *in vitro* данни дазатиниб не показва активност при T315I мутацията.

Хронична фаза на ХМЛ – резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб

Проведени са две клинични изпитвания при пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб; първичната крайна точка по отношение на ефикасността в тези изпитвания е бил големият цитогенетичен отговор (Major Cytogenetic Response (MCyR)):

Проучване 1

Отворено, рандомизирано, несравнително многоцентрово проучване, проведено при пациенти с неуспех при първоначалното лечение с 400 или 600 mg иматиниб. Пациентите са били рандомизирани (2:1) или да приемат дазатиниб (70 mg два пъти дневно) или иматиниб (400 mg два пъти дневно). Преминаване в рамото с алтернативно лечение е било позволено, в случай, че

пациентът показва данни за обостряне на заболяването или непоносимост, които не може да бъдат овладяни чрез промяна на дозата. Първичната крайна точка е била МСyR след 12 седмици. Получени са резултати от 150 пациенти: 101 са били рандомизирани да получават дазатиниб, а 49 иматиниб (всички резистентни към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до рандомизирането е било 64 месеца при групата на дазатиниб и 52 месеца при групата на иматиниб. Всички пациенти са били активно лекувани преди. Предшестващ пълен хематологичен отговор (CHR) към иматиниб е бил постигнат при 93% от цялата популация пациенти. Предшестващ МСyR към иматиниб е постигнат съответно при 28% и 29% от пациентите на лечение в дазатиниб и иматиниб рамената.

Медианата на продължителност на лечението е била 23 месеца за дазатиниб (44% от пациентите са лекувани > 24 месеца) и 3 месеца за иматиниб (10% от пациентите са лекувани > 24 месеца). Деветдесет и три процента от пациентите от дазатиниб рамото и 82% от пациентите в иматиниб рамото са постигнали CHR преди преминаването към другата схема на лечение.

На 3-я месец МСyR е наблюдавано по-често при схемата на лечение с дазатиниб (36%) в сравнение с тази на иматиниб (29%). За отбелязване е, че при 22% от пациентите в дазатиниб рамото е съобщено за пълен цитогенетичен отговор (CCyR) и само при 8% от пациентите в иматиниб рамото е докладвано пълен цитогенетичен отговор (CCyR). При по-продължително лечение и проследяване (средно 24 месеца) МСyR е постигнат при 53% от пациентите, лекувани със дазатиниб (CCyR при 44%), и 33% от пациентите, получаващи иматиниб (CCyR при 18%), преди преминаването към другата схема на лечение. При получаващите иматиниб 400 mg пациенти преди включване в проучването, МСyR е постигнат при 61% от пациентите в рамото със дазатиниб и при 50% в иматиниб рамото.

По метода на Kaplan-Meier процентът от пациенти, задържали МСyR за 1 година, е бил 92% (95% доверителен интервал [85%-100%]) за дазатиниб (CCyR 97%, 95% доверителен интервал [92%-100%]) и 74% (95% доверителен интервал [49%-100%]) за иматиниб (CCyR 100%).

Процентът от пациенти, задържали МСyR за 18 месеца, е бил 90% (95% доверителен интервал [82%-98%]) за дазатиниб (CCyR 94%, 95% доверителен интервал [87%-100%]) и 74% (95% доверителен интервал [49%-100%]) за иматиниб (CCyR 100%).

По метода на Kaplan-Meier процентът от пациенти с преживяемост без обостряне (PFS) в продължение на 1 година е бил 91% (95% доверителен интервал [85%-97%]) за дазатиниб и 73% (95% доверителен интервал [54%-91%]) за иматиниб. Процентът от пациенти с преживяемост без обостряне (PFS) до 2 години е бил 86% (95% доверителен интервал [78%-93%]) за дазатиниб и 65% (95% доверителен интервал [43%-87%]) за иматиниб.

При общо 43% от пациентите в дазатиниб рамото и 82% от пациентите в иматиниб рамото е наблюдаван неуспех от лечението, определен като обостряне на заболяването или преминаване към другия схема на лечение (липса на отговор, непоносимост към изпитвания лекарствен продукт и т.н.).

Степента на голям молекулярен отговор (определен като BCR-ABL/контролни транскрипти $\leq 0.1\%$ чрез RQ-PCR в проби от периферна кръв) преди преминаване към другата схема на лечение е била 29% за дазатиниб и 12% за иматиниб.

Проучване 2

Отворено, многоцентрово проучване с едно рамо е проведено при пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб (т.е. пациенти, при които е наблюдавана значителна токсичност по време на лечението с иматиниб, което е попречило на по-нататъшното лечение). Общо 387 пациенти са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (288 резистентни и 99 с непоносимост). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е било 61 месеца. Повечето от пациентите (53%) са били преди това на лечение с иматиниб за повече от 3 години. Голяма част от пациентите с резистентност (72%) са приемали > 600 mg иматиниб. Освен иматиниб, 35% от пациентите са били преди това на цитотоксична химиотерапия, 65% са приемали преди това интерферон, а на 10% е била проведена трансплантация на стволови клетки. При 38% от пациентите са били налице предшестващи мутации, за които е известно, че

водят до резистентност към иматиниб. Медианата на продължителността на лечението с дазатиниб е била 24 месеца, като 51% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Резултатите по отношение на ефикасността са представени на Таблица 11. МСyR е постигнат при 55% от иматиниб-резистентните пациенти и 82% от пациентите с непоносимост към иматиниб. При минимум 24 месечно проследяване 21 от 240 пациенти, при които е постигнат МСyR са имали прогресия на заболяването и при тях не е постигната медианата на продължителност на МСyR.

По метода на Kaplan-Meier 95% (95% доверителен интервал [92%-98%]) от пациентите са задържали МСyR за 1 година и 88% (95% доверителен интервал [83%-93%]) са задържали МСyR за 2 години. Процентът от пациенти, задържали ССyR за 1 година, е 97% (95% доверителен интервал [94%-99%]) и за 2 години е 90% (95% доверителен интервал [86%-95%]). Четиридесет и два процента от иматиниб-резистентните пациенти без предшестваш МСyR към иматиниб (n= 188) са постигнали МСyR с дазатиниб. Установени са 45 различни BCR-ABL мутации при 38% от пациентите, включени в това изпитване. Пълен хематологичен отговор или МСyR е постигнат при пациенти с разнообразни BCR-ABL мутации, свързани с резистентност към иматиниб, освен T315I. Степените на МСyR след 2 години са подобни, независимо дали пациентите са имали в началото BCR-ABL мутация, P-loop мутация или са били без мутация (съответно 63%, 61% и 62%).

При иматиниб-резистентните пациенти степента на PFS е била 88% (95% доверителен интервал [84%-92%]) на 1-та година и 75% (95% доверителен интервал [69%-81%]) на 2-та година. При пациентите с непоносимост към иматиниб степента на PFS е била 98% (95% доверителен интервал [95%-100%]) на 1-та година и 94% (95% доверителен интервал [88%-99%]) на 2-та година.

Степента на голям молекулярен отговор за 24 месеца е била 45% (35% за иматиниб-резистентни пациенти и 74% за пациентите с непоносимост към иматиниб).

Напреднала фаза на ХМЛ

Отворено, многоцентрово проучване с едно рамо е проведено при пациенти с непоносимост или резистентност към иматиниб. Общо 174 пациенти са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (161 резистентни и 13 с непоносимост). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е било 82 месеца. Медианата на продължителността на лечението с дазатиниб е била 14 месеца, като 31% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (оценен при 41 пациенти със ССyR) е 46% на 24-ия месец. Още резултати по отношение на ефикасността са представени на Таблица 11.

Миелоидна бластна фаза на ХМЛ

Отворено, многоцентрово проучване с едно рамо е проведено при пациенти с непоносимост или резистентност към иматиниб. Общо 109 пациенти са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (99 резистентни и 10 с непоносимост). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е било 48 месеца. Медианата на продължителността на лечението с дазатиниб е била 3,5 месеца, като 12% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (оценен при 19 пациенти със ССyR) е 68% на 24-ия месец. Още резултати по отношение на ефикасността са представени на Таблица 11.

Лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ

Отворено, многоцентрово проучване с едно рамо е проведено при пациенти с лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, с непоносимост или резистентност към предшестващо лечение с иматиниб. Общо 48 пациенти с лимфоидна бластна фаза на ХМЛ са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (42 резистентни и 6 с непоносимост към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е било 28 месеца. Медианата на продължителност на лечението с дазатиниб е била 3 месеца, като 2% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (всички 22 лекувани пациенти със ССyR) е 50% на 24-ия месец. В допълнение, 46 пациенти с Ph+ ОЛЛ са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (44 резистентни и 2 с непоносимост към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е било 18 месеца. Медианата на продължителност на

лечението с дазатиниб е била 3 месеца, като 7% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (всички 25 лекувани пациенти със CCyR) е 52% на 24-ия месец. Още резултати по отношение на ефикасността са представени на Таблица 11. За отбелязване е, че големият хематологичен отговор (ГХО) е постигнат бързо (най-често в рамките на 35 дни от започване на приема на дазатиниб при пациентите с лимфоидна бластна ХМЛ и в рамките на 55 дни при пациентите с Ph+ ОЛЛ).

Таблица 11: Ефикасност на SPRYCEL при клинични изпитвания фаза II с едно рамо^a

	Хронична (n= 387)	Напреднал а (n= 174)	Миелоидна бластна (n= 109)	Лимфоидна а бластна (n= 48)	Ph+ ОЛЛ (n= 46)
Хематологичен отговор^б (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Продължителност на MaHR (%; по Kaplan-Meier)					
1 година	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 години	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Цитогенетичен отговор^б (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Преживяемост (%; по Kaplan-Meier)					
Без прогресия					
1 година	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 години	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Общо					
1 година	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 години	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Данните, описани в тази таблица, са от проучвания, при които началната доза е била 70 mg два пъти дневно. Вижте точка 4.2. за препоръчителната начална доза.

^a Цифрите с удебелен шрифт са резултатите за първичните крайни точки.

^б Критерии за хематологичен отговор (всички отговори са потвърдени след 4 седмици): Голям хематологичен отговор (MaHR) = пълен хематологичен отговор (CHR) + няма данни за левкемия (NEL).

CHR (хронична ХМЛ): WBC ≤ определената ULN, тромбоцити < 450 000/mm³, няма бласти или промиелоцити в периферната кръв, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, < 20% базофили в периферната кръв и без екстрамедуларно включване.

CHR (напреднала ХМЛ/Ph+ ОЛЛ): WBC ≤ определената ULN, ANC ≥ 1 000/mm³, тромбоцити ≥ 100 000/mm³, няма бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък ≤ 5%, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, < 20% базофили в периферната кръв и без екстрамедуларно включване.

NEL: същите критерии както за CHR, но ANC ≥ 500/mm³ и < 1 000/mm³, или тромбоцити ≥ 20 000/mm³ и ≤ 100 000/mm³.

^в Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0% Ph+ метафази) или частичен (> 0%-35%). MCyR (0%-35%) комбинира пълния и частичния отговор.

n/a = неприложимо; CI = доверителен интервал; ULN = горна граница на нормата

Резултатът при пациенти с трансплантация на костен мозък след лечение с дазатиниб не е бил напълно оценен.

Клинични изпитвания фаза III при пациенти с ХМЛ в хронична, напреднала или миелоидна бластна фаза, и Ph+ ОЛЛ, които имат резистентност или непоносимост към иматиниб

Две рандомизирани, отворени проучвания са били проведени за оценка ефикасността на дазатиниб, приложен ведъж дневно, в сравнение със дазатиниб, приложен два пъти дневно. Резултатите, описани по-долу, се базират на поне 2 години и 7 години проследяване след започване на лечението с дазатиниб.

Проучване 1

В изпитването при хронична фаза на ХМЛ, първичната крайна точка е била MCyR при иматиниб-резистентни пациенти. Основната вторична крайна точка е била MCyR по обща

дневна доза при иматиниб-резистентни пациенти. Други вторични крайни точки са били продължителност на МСyR, ПБП и обща преживяемост. Общо 670 пациенти, от които 497 са били иматиниб-резистентни, са били рандомизирани към дазатиниб в групи 100 mg веднъж дневно, 140 mg веднъж дневно, 50 mg два пъти дневно или 70 mg два пъти дневно. Медианата на продължителност на лечението за всички пациенти, които все още са били на лечение с поне 5-годишно проследяване (n= 205) е била 59 месеца (граница 28-66 месеца). Медианата на продължителност на лечението за всички пациенти при 7-годишно проследяване е била 29,8 месеца (граница < 1-92,9 месеца).

Ефикасност е била постигната във всички групи, лекувани с дазатиниб, със схема ведъж дневно, показващи сравнима ефикасност (не по-малка) в сравнение със схемата два пъти дневно по отношение на първичната крайна точка за ефикасност (разлика в МСyR 1,9%; 95% доверителен интервал [-6,8% - 10,6%]); схемата 100 mg веднъж дневно обаче е показала по-добра безопасност и поносимост. Резултатите по отношение на ефикасността са представени в таблици 12 и 13.

Таблица 12: Ефикасност на SPRYCEL в проучване фаза III за оптимизиране на дозата: пациенти с ХМЛ в хронична фаза, с резистентност или непоносимост към иматиниб (2-годишни резултати)^a

Всички пациенти	n=167
Иматиниб-резистентни пациенти	n=124
Степен на хематологичения отговор^b (%) (95% CI)	
CHR	92% (86-95)
Цитогенетичен отговор^b (%) (95% CI)	
МСyR	
Всички пациенти	63% (56-71)
Иматиниб-резистентни пациенти	59% (50-68)
CCyR	
Всички пациенти	50% (42-58)
Иматиниб-резистентни пациенти	44% (35-53)
Голям молекулярен отговор при пациенти, постигащи CCyR^г (%) (95% CI)	
Всички пациенти	69% (58-79)
Иматиниб-резистентни пациенти	72% (58-83)

^a Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно.

^b Критерии за хематологичен отговор (всички отговори са потвърдени след 4 седмици): Пълен хематологичен отговор (CHR) (хронична ХМЛ): WBC ≤ определени стойности за горна граница на нормата (ULN), тромбоцити <450 000/mm³, без бластни клетки или промиелоцити в периферната кръв, <5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, базофили в периферната кръв <20%, и без екстрамедуларно засягане.

^в Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0% Ph+ метафази) или частичен (>0%–35%). МСyR (0%–35%) комбинира пълен и частичен отговор.

^г Критерии за голям молекулярен отговор: определен като BCR-ABL/контролни транскрипти ≤ 0,1% чрез RQ-PCR в проби от периферна кръв.

Таблица 13: Дългосрочна ефикасност на SPRYCEL в проучване фаза III за оптимизиране на дозата: пациенти с ХМЛ в хронична фаза, с резистентност или непоносимост към иматиниб^a

	Минимален период на проследяване			
	1 година	2 години	5 години	7 години
Голям молекулярен отговор				
Всички пациенти	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Иматиниб-резистентни пациенти	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Пациенти с непоносимост към иматиниб	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Преживяемост без прогресия^b				
Всички пациенти	90% (86, 95)	80% (73; 87)	51% (41; 60)	42% (33; 51)
Иматиниб-резистентни пациенти	88% (82; 94)	77% (68; 85)	49% (39; 59)	39% (29; 49)
Пациенти с непоносимост към иматиниб	97% (92; 100)	87% (76; 99)	56% (37; 76)	51% (32; 67)
Обща преживяемост				
Всички пациенти	96% (93, 99)	91% (86; 96)	78% (72; 85)	65% (56; 72)
Иматиниб-резистентни пациенти	94% (90; 98)	89% (84; 95)	77% (69; 85)	63% (53; 71)
Пациенти с непоносимост към иматиниб	100% (100; 100)	95% (88; 100)	82% (70; 94)	70% (52; 82)

^a Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно.

^b Прогресията се дефинира като увеличаване броя на WBC, загуба на CHR или МСyR, увеличение с $\geq 30\%$ на Ph+ метафази, потвърдено AP/VP заболяване или смърт. PFS е анализирана на принципа intent-to-treat и пациентите са проследявани за събития, включително последваща терапия.

На база на оценки по Kaplan-Meier, дялът на пациентите, лекувани със дазатиниб 100 mg веднъж дневно, които поддържат МСyR за 18 месеца, е 93% (95% CI: [88%-98%]).

Ефикасността също е оценявана при пациенти, които са с непоносимост към иматиниб. При тази популация пациенти, които получават 100 mg веднъж дневно, МСyR е достигнат при 77%, и ССyR при 67%.

Проучване 2

В изпитване при напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, първичната крайна точка е била MaHR. Общо 611 пациенти са рандомизирани да приемат дазатиниб 140 mg веднъж дневно или 70 mg два пъти дневно. Медианата на продължителност на лечението е била около 6 месеца (от 0,03-31 месеца).

Схемата с еднократен дневен прием е показала сравнима ефикасност (не по-малка) със схемата с прием два пъти дневно по отношение на първичната крайна точка за ефикасност (разлика в MaHR 0,8%; 95% доверителен интервал [-7,1% - 8,7%]); схемата с прием на 140 mg веднъж дневно обаче е показала по-добра безопасност и поносимост. Степените на повлияване са представени в Таблица 14.

Таблица 14: Ефикасност на SPRYCEL в проучване фаза III за оптимизиране на дозата: ХМЛ в напреднала фаза и Ph+ОЛЛ (2 -годишни резултати)^a

	Напреднала (n= 158)	Миелоидна бластна (n= 75)	Лимфоидна бластна (n= 33)	Ph+ОЛЛ (n= 40)
MaHR⁶	66%	28%	42%	38%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
CHR⁶	47%	17%	21%	33%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL⁶	19%	11%	21%	5%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyR^b	39%	28%	52%	70%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
CCyR	32%	17%	39%	50%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^a Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2.).

⁶ Критерии за хематологичен отговор (всички отговори са потвърдени след 4 седмици): Голям хематологичен отговор (MaHR) = пълен хематологичен отговор (CHR) + няма данни за левкемия (NEL).

CHR: WBC < институционална ULN, ANC ≥ 1,000/mm³, тромбоцити ≥ 100,000/mm³, без бластни клетки или промиелоцити в периферната кръв, костномозъчни бласти ≤ 5%, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, базофили в периферната кръв < 20% и без екстрамедуларно включване.

NEL: същите критерии като за CHR, но ANC ≥ 500/mm³ и < 1 000/mm³ или тромбоцити ≥ 20 000/mm³ и ≤ 100 000/mm³.

^b MCyR комбинира пълния (0% Ph+ метафази) и частичния (> 0%-35%) отговор.

CI = доверителен интервал; ULN = горна граница на нормата.

При пациенти в напреднала фаза на ХМЛ, лекувани със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR и средната обща преживяемост не е била достигната и медианата на ПБП е била 25 месеца.

При пациенти с миелоидна бластна фаза на ХМЛ, лекувани със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR е била 8 месеца, медианата на ПБП е била 4 месеца; медианата на обща преживяемост е била 8 месеца. При пациенти с лимфоидна бластна фаза на ХМЛ, лекувани със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR е била 5 месеца, медианата на ПБП е била 5 месеца и медианата на обща преживяемост е била 11 месеца.

При пациенти с Ph+ОЛЛ, лекувани със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителността на MaHR е била съответно 5 месеца, медианата на ПБП е била 4 месеца и медианата на обща преживяемост е била 7 месеца.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ХМЛ

От 130 пациенти с ХМЛ в хронична фаза (CML-CP) лекувани в две педиатрични проучвания, нерандомизирано отворено проучване фаза 1 с вариращи дози и нерандомизирано отворено проучване фаза 2, 84 пациенти (изцяло от проучване фаза 2) са новодиагностицирани с CML-CP и 46 пациенти (17 от проучване фаза 1 и 29 от проучване фаза 2) са с резистентност или непоносимост към предходна терапия с иматиниб. Деветдесет и седем от 130-те педиатрични пациенти с CML-CP са лекувани със SPRYCEL таблетки 60 mg/m² веднъж дневно (при максимална доза 100 mg веднъж дневно при пациенти голяма телесна повърхност (BSA)). Пациентите са лекувани до прогресия на заболяването или до непоносима токсичност.

Основните крайни точки за ефикасност са: пълен цитогенетичен отговор (CCyR), голям цитогенетичен отговор (MCyR) и голям молекулярен отговор (MMR). Резултатите са представени на Таблица 15.

Таблица 15: Ефикасност на SPRYCEL при педиатрични пациенти с CML-CP
Кумулативен отговор във времето по минимален период на проследяване

	3 месеца	6 месеца	12 месеца	24 месеца
CCyR (95% CI)				
Новодиагностицирани (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)
Предходна терапия с иматиниб (N = 46) ^b	45,7% (30,9 61,0)	71,7% (56,5 84,0)	78,3% (63,6 89,1)	82,6% (68,6 92,2)
MCyR (95% CI)				
Новодиагностицирани (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)
Предходна терапия с иматиниб (N = 46) ^b	60,9% (45,4 74,9)	82,6% (68,6 92,2)	89,1% (76,4 96,4)	89,1% (76,4 96,4)
MMR (95% CI)				
Новодиагностицирани (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)
Предходна терапия с иматиниб (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 Пациенти от педиатрично проучване фаза II с новодиагностицирана CML-CP, приемащи перорално таблетна форма

^b Пациенти от педиатрични проучвания фаза I и II с CML-CP с непоносимост или резистентност към иматиниб приемащи перорално таблетна форма

В педиатричното проучване фаза 1, след минимално проследяване от 7 години, от 17-те пациенти с CML-CP с резистентност или непоносимост към иматиниб, медианата на продължителността на PFS е 53,6 месеца, а степента на OS е 82,4%.

В педиатричното проучване фаза 2, при пациенти, приемащи таблетната форма, очакваният PFS от 24 месеца сред 51 пациенти с новодиагностицирана CML-CP е 94,0% (82,6, 98,0) и 81,7% (61,4, 92,0) сред 29-те CML-CP пациенти с резистентност/непоносимост към иматиниб. След проследяване от 24 месеца, OS при новодиагностицирани пациенти е 100% и 96,6% при пациентите с резистентност/непоносимост към иматиниб.

В педиатрично проучване фаза 2, 1 новодиагностициран пациент и 2 пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб са прогресирали до ХМЛ в бластна фаза.

На 33 новодиагностицирани педиатрични пациенти с CML-CP е прилаган SPRYCEL прах за перорална суспензия в доза 72 mg/m². Тази доза предоставя 30% по-ниска експозиция в сравнение с препоръчителната доза (вж точка 5.2 от кратката характеристика на продукта на SPRYCEL прах за перорална суспензия). При тези пациенти, CCyR и MMR са CCyR: 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] и MMR: 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] на месец 12.

От лекуваните с дазатиниб педиатрични пациенти с CML-CP с предишна експозиция на иматиниб, на края на терапията са установени следните мутации: T315A, E255K и F317L. Обаче, преди започване на терапията също са установени E255K и F317L. Не са установени мутации на края на терапията при новодиагностицирани пациенти с CML-CP.

Педиатрични пациенти с ОЛЛ

Ефикасността на SPRYCEL в комбинация с химиотерапия е оценена в основно проучване с педиатрични пациенти на възраст над една година с новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ.

В това многоцентрово проучване с историческа контрола фаза 2 с дазатиниб, добавен към стандартна химиотерапия, 106 педиатрични пациенти с новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ, от които 104 с потвърдена Ph+ ОЛЛ, са получавали дазатиниб при дневна доза 60 mg/m² по схема на прилагане без прекъсване до 24 месеца в комбинация с химиотерапия. Осемдесет и двама пациенти са получавали само дазатиниб таблетки, 24 пациенти са получавали поне веднъж прах за перорална суспензия, 8 от които са получавали само прах за перорална суспензия. Основната схема на прилагане на химиотерапия е била същата, която е използвана в проучването AIEOP-BFM ALL 2000 (химиотерапевтичен стандартен протокол за полихимиотерапия). Основната крайна точка за ефикасност е била 3-годишна преживяемост без събития (EFS), която е била 65,5% (55,5, 73,7).

Честотата на пациентите, негативни за минимално остатъчно заболяване (MRD), оценена чрез пренареждане на Ig/TCR, е 71,7% в края на консолидацията при всички лекувани пациенти. Когато тази честота се основава на 85 пациенти с оценени Ig/TCR показатели, се изчислява на 89,4%. Честотата на пациентите, негативни за MRD в края на индукцията и консолидацията, измерено чрез поточна цитометрия, е съответно 66,0% и 84,0%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на дазатиниб е оценена при 229 възрастни здрави индивиди и при 84 пациенти.

Абсорбция

Дазатиниб се абсорбира бързо при пациентите след перорално приложение, с пикови плазмени концентрации между 0,5-3 часа. След перорално приложение, повишението на средната експозиция (AUC_t) е приблизително пропорционално на повишението на дозата при дози, вариращи от 25 mg до 120 mg два пъти дневно. Средният терминален полуживот на дазатиниб при пациентите е приблизително 5-6 часа.

Данните, получени от здравите индивиди, приемали единична доза 100 mg дазатиниб 30 минути след богата на мазнини храна, показват 14% повишение на средната AUC на дазатиниб. Приемът на нискомаслена храна 30 минути преди дазатиниб води до 21% повишение на средната AUC на дазатиниб. Наблюдаваните ефекти на храната не водят до клинично значими промени в експозицията. Вариабилността на експозицията на дазатиниб е по-висока след прием на гладно (47% CV) в сравнение с прием след храна с ниско съдържание на мазнини (39% CV) и храна с високо съдържание на мазнини (32% CV).

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на пациентите, се установява че вариабилността на експозицията на дазатиниб се дължи главно на вариабилност в бионаличността при различни условия (44% CV) и в по-малка степен на вариабилност в бионаличността и клирънса между различните пациенти (съответно 30% и 32% CV). Не се очаква случайната вариабилност на експозицията при различни условия да повлияе на кумулативната експозиция и ефикасността или безопасността.

Разпределение

При пациентите, дазатиниб има голям привиден обем на разпределение (2 505 l), коефициент на вариация (CV% 93%) което предполага, че лекарственият продукт се разпределя в значителна степен в извънсъдовото пространство. При клинично значими концентрации на дазатиниб,

свързването с плазмените протеини е приблизително 96%, определено въз основа на *in vitro* експерименталните проучвания.

Метаболизъм

При хората дазатиниб се метаболизира екстензивно, като при образуването на метаболитите вземат участие множество ензими. При здрави индивиди, приемали 100 mg [^{14}C]-белязан дазатиниб, непромененият дазатиниб представлява 29% от радиоактивността в плазмата. Плазмената концентрация и измерената *in vitro* активност показват, че метаболитите на дазатиниб обикновено не играят голяма роля в наблюдаваната фармакология на продукта. CYP3A4 е основният ензим, отговорен за метаболизма на дазатиниб.

Елиминиране

Средният терминален полуживот на дазатиниб е от 3 до 5 часа. Средният привиден перорален клирънс е 363,8 l/hr (CV% 81,3%).

Елиминирането се осъществява предимно чрез фецеса, главно под формата на метаболити. След приложението на единична перорална доза [^{14}C]-белязан дазатиниб, приблизително 89% от дозата се елиминира в рамките на 10 дни, като 4% и 85% от радиоактивността се открива съответно в урината и фецеса. Непромененият дазатиниб възлиза на 0,1% и 19% от дозата съответно в урината и фецеса, като останалата част от дозата е под формата на метаболити.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Ефектът от чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на единична доза дазатиниб е оценен при 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане, които получават доза 50 mg, и при 5-ма пациенти с тежко чернодробно увреждане, които получават доза 20 mg, сравнени със здрави доброволци, които получават доза 70 mg дазатиниб. Средните $C_{\max}$ и AUC на дазатиниб за доза 70 mg са намалени съответно с 47% и 8% при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. При пациенти с тежко чернодробно нарушение средните $C_{\max}$ и AUC за доза 70 mg са намалени съответно с 43% и 28% в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

Дазатиниб и неговите метаболити се екскретират минимално чрез бъбреците.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на дазатиниб е оценена при 104 педиатрични пациенти с левкемия или солидни тумори (72 са приемали таблетната форма, а 32 прах за перорална суспензия).

При педиатрично фармакокинетично проучване коригираната спрямо дозата експозиция на дазатиниб (C_{avg} , $C_{\min}$ и $C_{\max}$) изглежда подобна при 21 пациенти с CP-CML и 16 пациенти с Ph+ ОЛЛ.

Фармакокинетиката на таблетната форма дазатиниб е оценена при 72 педиатрични пациенти с рецидивирала или рефрактерна левкемия или солидни тумори при перорални дози в диапазон от 60 до 120 mg/m² веднъж дневно и 50 до 110 mg/m² два пъти дневно. Обединените данни от две проучвания показват бърза абсорбция на дазатиниб. Средното $T_{\max}$ е между 0,5 и 6 часа, а средният полуживот е в диапазон от 2 до 5 часа при всички дозировки и възрастови групи. Фармакокинетиката на дазатиниб показва пропорционалност на дозата, с повишение на експозицията в зависимост от дозата, наблюдавано при педиатрични пациенти. Няма значима разлика във фармакокинетиката на дазатиниб между деца и юноши. Средногеометричните при нормализирана доза дазатиниб $C_{\max}$, AUC (0-T) и AUC (INF) изглеждат подобни при деца и юноши при различните дозировки. Симулация, базирана на популационен фармакокинетичен модел (PPK), предвижда че препоръчителните дози, диференцирани по телесно тегло, описани за таблетката в точка 4.2, се очаква да предоставят подобна експозиция на таблетна доза от 60 mg/m². Тези данни трябва да се имат предвид в случай на преминаване от таблетна форма към прах за перорална суспензия или обратното.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничният профил на безопасност на дазатиниб е оценен в батерия от *in vitro* и *in vivo* тестове при мишки, плъхове, маймуни и зайци.

Първичните токсични ефекти се наблюдават от страна на стомашно-чревната, хематопоеичната и лимфната системи. Стомашно-чревната токсичност е дозолимитираща при плъхове и маймуни, като тънките черва представляват постоянен прицелен орган. При плъхове, минимално до леко понижение на еритроцитните параметри е било придружено с костномозъчни промени; подобни промени са наблюдавани при маймуни, при по-ниска честота. Лимфоидната токсичност при плъхове се състои от лимфоидно изчерпване на лимфните възли, слезката и тимуса, както и намаляване на теглото на лимфоидните органи. Промените от страна на стомашно-чревната, хемопоеичната и лимфната система са обратими след преустановяване на лечението.

Бъбречните промени при маймуни, третирани до 9 месеца, се ограничават до повишаване на основната бъбречна минерализация. Кожни кръвоизливи са наблюдавани по време на проучване за остра токсичност при маймуни, с единична перорална доза, и не са наблюдавани при проучвания с многократно приложение, както при маймуните, така и при плъховете. При плъхове, дазатиниб инхибира агрегацията на тромбоцитите *in vitro* и удължава времето на епидермално кръвене *in vivo*, но не води до появата на спонтанна хеморагия.

In vitro активността на дазатиниб при изпитване върху hERG и влакната на Purkinje, предполага потенциална възможност за удължаване на камерната реполяризация на сърцето (QT интервал). Въпреки това, при едно *in vivo* проучване с единична доза при маймуни, не са наблюдавани промени в QT интервала или формата на ЕКГ вълните.

Дазатиниб не е мутагенен при *in vitro* тестове с бактериални клетки (тест на Ames) и не е показал генотоксичност при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове. Дазатиниб е кластогенен *in vitro* при делящи се овариални клетки от китайски хамстер (CHO).

Дазатиниб не повлиява фертилитета при мъжките или женските животни при конвенционално проучване по отношение на фертилитета и ранната ембриогенеза при плъхове, но индуцира леталитет на ембриона при дози, които се доближават до клиничната експозиция при хора. При проучвания за ембриофеталното развитие, дазатиниб също води до леталитет на ембриона, свързан с намаление на броя на малките при плъхове, както и изменения на скелета на фетуса, както при плъхове, така и при зайци. Тези ефекти настъпват при дози, които не водят до токсичност за майката, което показва, че дазатиниб притежава селективна токсичност по отношение на репродукцията от имплантирането до завършване на органогенезата.

При мишки, дазатиниб предизвиква имуносупресия, която е дозозависима и се овладява ефективно чрез намаляване на дозата и/или промени в схемата на прилагане. Дазатиниб е показал фототоксичен потенциал при *in vitro* тест за фототоксичност с поглъщане на неутрално червено, с миши фибробласти. Счита се, че дазатиниб не е фототоксичен *in vivo* след еднократно перорално приложение при женски голи мишки при експозиции до 3 пъти по-високи от експозицията при хора след прилагане на препоръчителната терапевтична доза (въз основа на AUC).

В двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове са прилагани перорални дози дазатиниб от 0,3, 1, и 3 mg/kg/ден. Най-високата доза води до ниво на плазмена експозиция (AUC) общо взето еквивалентно на тази при човек, която би се получила в препоръчителния интервал на началните дози от 100 mg до 140 mg на ден. Забелязва се статистически значимо увеличение в общата честота на сквамозоклетъчен карцином и папиломи на матката и маточната шийка при женски екземпляри, на които са прилагани високи дози. При мъжки екземпляри, на които са прилагани ниски дози се наблюдава повишаване честотата на аденом на простатата. Не е известна приложимостта на находките от проучването за канцерогенност при плъхове за хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg, SPRYCEL 70 mg филмирани таблетки
Al/Al блистери (календарни блистери или перфорирани еднодозови блистери).
HDPE бутилка със защитена от деца полипропиленова запушалка.

Картонена кутия, съдържаща 56 филмирани таблетки в 4 календарни блистера, всеки по 14 филмирани таблетки.

Картонена кутия, съдържаща 60 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Картонена кутия, съдържаща една бутилка с 60 филмирани таблетки.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 100 mg, SPRYCEL 140 mg филмирани таблетки
Al/Al блистери (перфорирани еднодозови блистери).
HDPE бутилка със защитена от деца полипропиленова запушалка.

Картонена кутия, съдържаща 30 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Картонена кутия, съдържаща една бутилка с 30 филмирани таблетки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Филмираните таблетки се състоят от ядро на таблетката, обвито с филмово покритие за предпазване на медицинските специалисти от експозиция. Препоръчва се медицинските

специалисти да използват латексови или нитрилни ръкавици за единична употреба при работа с таблетки, за да сведат до минимум риска от експозиция на кожата, в случай че филмираните таблетки бъдат непреднамерено разтрошени или счупени.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SPRYCEL 20 mg филмирани таблетки

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg филмирани таблетки

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg филмирани таблетки

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg филмирани таблетки

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg филмирани таблетки

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg филмирани таблетки

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 ноември 2006 г.

Дата на последно подновяване: 15 юли 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 10 mg/ml прах за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една бутилка прах за перорална суспензия съдържа 990 mg дазатиниб (dasatinib) (като монохидрат).

След приготвяне, една бутилка съдържа 99 ml перорална суспензия. Всеки ml перорална суспензия съдържа 10 mg дазатиниб (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml перорална суспензия съдържа приблизително 291 mg захароза, 2,1 mg натрий, 0,25 mg натриев бензоат, 0,25 mg бензоена киселина, 0,017 mg бензилов алкохол и <10 ppm серен диоксид (E220).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

SPRYCEL е показан за лечение на педиатрични пациенти с:

- новодиагностицирана положителна за Филадельфийска хромозома (Ph+) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза (Ph+ CML-CP) или резистентна или с непоносимост към предходна терапия, включваща иматиниб (Ph+ CML-CP).
- новодиагностицирана Ph+ остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) в комбинация с химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в диагнозата и лечението на пациенти с левкемия.

Дозировка

Дозировката е на база телесно тегло (вж. Таблица 1). Дазатиниб се прилага перорално веднъж дневно или под формата на SPRYCEL прах за перорална суспензия или филмирани таблетки (вж. кратката характеристика на продукта на SPRYCEL филмирани таблетки). Дозата трябва да се преизчислява всеки 3 месеца или по-често, ако е необходимо, на база промяна в телесното тегло. Таблетната форма не се препоръчва за пациенти с тегло под 10 kg; при тези пациенти трябва да се използва прах за перорална суспензия. Увеличаване или намаляване на дозата се препоръчва въз основа на повлияването на пациента и поносимостта. Липсва опит с употребата на SPRYCEL при деца на възраст под 1 година.

SPRYCEL филмирани таблетки и SPRYCEL прах за перорална суспензия не са биоеквивалентни. Пациентите които могат да преглъщат таблетки и желаят да преминат от SPRYCEL прах за перорална суспензия към SPRYCEL таблетки, или пациенти, които не могат да преглъщат таблетки и които желаят да преминат от таблетки към перорална суспензия,

могат да го направят, стига да се спазват препоръките за прилагане за съответната лекарствена форма.

Препоръчителната начална дневна доза на SPRYCEL прах за перорална суспензия за педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP или Ph+ ОЛЛ и възрастни пациенти с Ph+ CML-CP които не могат да преглъщат таблетки е представена в Таблица 1.

Таблица 1: Дозировка за SPRYCEL прах за перорална суспензия при пациенти с Ph+ CML-CP и педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ (след разреждане 10 mg/ml суспензия)

Телесно тегло (kg)	Дневна доза (mg)
5 до под 10 kg	4 ml (40 mg)
10 до под 20 kg	6 ml (60 mg)
20 до под 30 kg	9 ml (90 mg)
30 до под 45 kg	10,5 ml (105 mg)
най-малко 45 kg	12 ml (120 mg)

Не е определена дозировка за приложение на прах за перорална суспензия при възрастни пациенти с напреднала, миелоидна или лимфоидна ХМЛ в бластна фаза или Ph+ ОЛЛ.

Продължителност на лечението

В клинични изпитвания лечението със SPRYCEL при възрастни с Ph+ CML-CP, напреднала миелоидна или лимфоидна бластна фаза (напреднала фаза) CML или Ph+ ОЛЛ и педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP е продължило до прогресията на заболяването или до появата на непоносимост от страна на пациента. Ефектът от спиране на лечението върху дългосрочния изход от заболяването, след постигането на цитогенетичен или молекулярен отговор [включително пълен цитогенетичен отговор (CCyR), голям молекулярен отговор (MMR) и MR4,5] не е проучен.

В клинични проучвания, лечението със SPRYCEL при педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ е прилагано непрекъснато, добавено към последователни блокове на основната химиотерапия с максимална продължителност от две години. При пациенти, които са подложени на последваща трансплантация на стволови клетки, SPRYCEL може да се приложи за още една година след трансплантацията.

За да се постигне препоръчаната доза, SPRYCEL се предлага под формата на филмирани таблетки от 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg и 140 mg или прах за перорална суспензия (след приготвяне суспензията съдържа 10 mg/ml). Увеличаване или намаляване на дозата се препоръчва въз основа на повлияването на пациента и поносимостта.

Повишаване на дозата

Следните повишения на дозата показани в Таблица 2 се препоръчват при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP, при които не е постигнат хематологичен, цитогенетичен и молекулярен отговор в препоръчителните времеви точки съгласно настоящите стандарти на лечение и които понасят лечението.

Таблица 2: Повишаване на дозата при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP

	Доза (максимална дневна доза)	
	Начална доза	Повишаване на дозата
Прах за перорална суспензия	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)

Не се препоръчва повишаване на дозата при педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ, тъй като при тези пациенти SPRYCEL се прилага в комбинация с химиотерапия.

Промяна на дозата поради нежелани реакции

Миелосупресия

По време на клиничните изпитвания, миелосупресията е овладяна чрез прекъсване на приема, намаляване на дозата или преустановяване на изпитваното лечение. При необходимост е провеждана и трансфузия на тромбоцити и еритроцити. При пациенти с резистентна миелосупресия е прилаган и хемопоеичен растежен фактор.

Препоръките за промяна на дозата при педиатрични пациенти с CML-CP са обобщени в Таблица 3. Препоръките за педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ, лекувани в комбинация с химиотерапия, са в отделен параграф, след таблицата.

Таблица 3: Промяна на дозата при неутропения и тромбоцитопения при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP

1. Ако цитопенията персистира повече от 3 седмици, проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костномозъчна аспирация или биопсия).	Доза (максимална дневна доза)		
	Първоначална доза	Понижение на дозата с едно ниво	Понижение на дозата с две нива
2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, спрете лечението до достигането на $ANC \geq 1.0 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 75 \times 10^9/l$ и възобновете терапията с първоначалната доза или с понижена доза.	Прах за перорална суспензия	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)
		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)
3. При рекурентна цитопения, повторете костномозъчната аспирация/биопсия и възобновете терапията с понижена доза.			

ANC: абсолютен брой на неутрофилите

При педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP, в случай на рекурентна неутропения или тромбоцитопения степен ≥ 3 по време на пълен хематологичен отговор (CHR), трябва да се прекъсне приложението на SPRYCEL и в следствие може да се възобнови в по-ниска доза. Дозата трябва временно да се намали, ако е необходимо, при средни степени на отговор към заболяването и цитопения.

При педиатрични пациенти с Rh + ОЛЛ не се препоръчва промяна на дозата при случаи на хематологична токсичност степен 1 до 4. Ако неутропенията и/или тромбоцитопенията водят до забавяне на следващия блок на лечение с повече от 14 дни, SPRYCEL трябва да се спре и да се възобнови при същото дозово ниво след започване на следващия блок на лечението. Ако неутропенията и / или тромбоцитопенията персистират и следващият блок на лечение се забави с още 7 дни, трябва да се извърши оценка на костния мозък, за да се оцени целуларитетът и процентът на бластите. Ако целуларитетът на костния мозък е <10%, лечението със SPRYCEL трябва да се прекъсне до ANC > 500/μl ($0,5 \times 10^9/l$), след което лечението може да бъде възобновено при пълна доза. Ако целуларитетът на костния мозък е > 10%, може да се обмисли възобновяване на лечението със SPRYCEL.

Нехематологични нежелани реакции

При развитие на умерена, степен 2, нехематологична нежелана реакция при дазатиниб, лечението трябва да се преустанови до отминаване на нежеланата реакция или връщане до изходното ниво. Лечението трябва да се възобнови със същата доза, ако събитието се проявява за първи път и дозата трябва да се намали, ако това е повтаряща се нежелана реакция. При развитие на тежка, степен 3 или 4, нехематологична нежелана реакция при дазатиниб, лечението трябва да се преустанови до отминаване на нежеланата реакция. След това, лечението може да бъде съответно възобновено с по-ниска доза в зависимост от първоначалната тежест на нежеланата реакция. При CML-CP педиатрични пациенти с нехематологични нежелани реакции, трябва да се следват описаните по-горе препоръчителни за хематологични нежелани реакции понижения на дозата. При педиатрични пациенти с Rh + ОЛЛ с нехематологични нежелани реакции, ако е необходимо, дозата трябва да се намали с едно ниво, в съответствие с препоръките за намаляване на дозата при хематологични нежелани реакции, описани по-горе.

Плеврален излив

При диагностициране на плеврален излив лечението с дазатиниб трябва да се преустанови, докато пациентът бъде прегледан, стане асимптоматичен или се върне към изходно ниво. Ако приблизително в рамките на една седмица не се наблюдава подобрение при епизода, трябва да се обмисли възможност за прилагане на лечебен курс с диуретици или кортикостероиди, или с двете едновременно (вж. точки 4.4 и 4.8). След отзвучаване на първия епизод, трябва да се обмисли повторното приложение на дазатиниб на същото дозово ниво. След отзвучаване на последващ епизод, дазатиниб трябва да се приложи отново на едно дозово ниво по-ниско. След отзвучаването на тежък (степен 3 или 4) епизод, лечението може да бъде съответно възобновено с намалена доза в зависимост от първоначалната тежест на нежеланата реакция.

Намаляване на дозата при съпътстваща употреба на силни инхибитори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A4 и сок от грейпфрут със SPRYCEL трябва да се избягва (вж. Точка 4.5). Ако е възможно, трябва да се избере алтернативно съпътстващо лекарство без или с минимален потенциал за инхибиране на ензимите. Ако SPRYCEL трябва да се прилага със силен инхибитор на CYP3A4, да се вземе предвид намаляване на дозата до:

- 40 mg дневно за пациенти, приемащи SPRYCEL 140 mg таблетка дневно.
- 20 mg дневно за пациенти, приемащи SPRYCEL 100 mg таблетка дневно.
- 20 mg дневно за пациенти, приемащи SPRYCEL 70 mg таблетка дневно.

За пациенти, приемащи SPRYCEL 60 mg или 40 mg дневно, да се вземе предвид прекъсване на приема на SPRYCEL до спиране на приложението на CYP3A4 инхибитора или преминаване към по-ниска доза с лекарствената форма за перорална суспензия. Да се остави период на очистване от приблизително 1 седмица след спирането на инхибитора, преди да се възобнови прилагането на SPRYCEL.

Тези намалени дози SPRYCEL се предвижда да коригират площта под кривата (AUC) до границите, наблюдавани без CYP3A4 инхибитори. Липсват обаче клинични данни за тези корекции на дозата при пациенти, получаващи силни инхибитори на CYP3A4. Ако SPRYCEL не се понася след намаляване на дозата, трябва да се прекрати приложението на силния

инхибитор на CYP3A4 или да се прекъсне приема на SPRYCEL, докато приложението на инхибитора бъде преустановено. Трябва да се остави период на очистване от приблизително 1 седмица след спирането на инхибитора, преди да се увеличи дозата SPRYCEL.

Препоръки за намаляване на дозата при педиатрични пациенти, при които SPRYCEL прах за перорална суспензия трябва да се приложи със силен инхибитор на CYP3A4, са показани в Таблица 4.

Таблица 4: Намаляване на дозата при едновременна употреба със силни CYP3A4 инхибитори при педиатрични пациенти

Телесно тегло (kg)	Доза	
	Първоначална доза	Намаляване на дозата
Прах за перорална суспензия		
5 до под 10	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
10 до под 20	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
20 до под 30	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 до под 45	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
най-малко 45	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

Специални популации

Старческа възраст

Не са наблюдавани клинично значими, свързани с възрастта, фармакокинетични различия при тези пациенти. Не са необходими конкретни препоръки по отношение на дозирането при хора в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

Пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане могат да приемат препоръчваната начална доза. Все пак SPRYCEL трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани клинични изпитвания със SPRYCEL при пациенти с понижена бъбречна функция (изпитванията при пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ са изключвали пациенти с концентрация на серумния креатинин > 3 пъти над горната граница на нормата, и изпитванията при пациенти с хронична фаза на ХМЛ с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб са изключвали пациенти с концентрация на серумния креатинин > 1,5 пъти над горната граница). Тъй като бъбречният клирънс на дазатиниб и неговите метаболити е < 4%, не се очаква понижение на общия телесен клирънс при пациентите с бъбречна недостатъчност.

Начин на приложение

SPRYCEL трябва да се приема перорално. Те могат да се приемат със или без храна и трябва да се приемат по едно и също време сутрин или вечер (вж. точка 5.2). SPRYCEL не трябва да се приема с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.5). Вече приготвената перорална суспензия може допълнително да се смеси с прясно мляко, кисело мляко, ябълков сок или ябълково пюре.

За подробности относно приготвянето и приложението на този лекарствен продукт и инструкциите за употреба, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Клинично значими взаимодействия

Дазатиниб е субстрат и инхибитор на цитохром P450 (CYP) 3A4. Ето защо, съществува потенциална възможност за взаимодействие с други едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират главно чрез или модулират активността на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на дазатиниб и лекарствени продукти или вещества, които са потенциални инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, ритонавир, телитромицин, сок от грейпфрут) може да повиши експозицията на дазатиниб. Съпътстващата употреба на дазатиниб и лекарствени продукти, които са мощни инхибитори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на дазатиниб и лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или билкови препарати, съдържащи *Hypericum perforatum*, известен също като жълт кантарион) може значително да намали експозицията на дазатиниб, което повишава потенциалния риск от терапевтичен неуспех. Ето защо, при пациентите приемащи дазатиниб, за едновременно приложение трябва да бъдат избирани алтернативни лекарствени продукти с по-малък индукционен потенциал по отношение на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на дазатиниб и субстрат на CYP3A4 може да повиши експозицията на CYP3A4 субстрата. Ето защо, е необходимо повишено внимание, когато дазатиниб се прилага едновременно с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, като астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ергоалкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин) (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на дазатиниб и хистамин-2 (H₂) антагонист (напр. фамотидин), инхибитор на протонната помпа (напр. омепразол) или алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид, може да намали експозицията на дазатиниб. Ето защо, H₂-антагонистите и инхибиторите на протонната помпа не се препоръчват, а продуктите, съдържащи алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид трябва да се прилагат до 2 часа преди или 2 часа след употребата на дазатиниб (вж. точка 4.5).

Специални популации

Въз основа на резултатите от фармакокинетично проучване с единична доза, пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане могат да приемат препоръчаната начална доза (вж. точка 5.2). Поради ограниченията на това клинично проучване се препоръчва повишено внимание при приложението на дазатиниб при пациенти с чернодробно увреждане.

Важни нежелани реакции

Миелосупресия

Лечението с дазатиниб е свързано с анемия, неутропения и тромбоцитопения. Появата им настъпва по-рано и с по-висока честота при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза или Ph⁺ ОЛЛ, в сравнение с тези с хронична фаза на ХМЛ. Пълна кръвна картина (ПКК) трябва да се прави всяка седмица през първите 2 месеца, а след това веднъж месечно или в зависимост от клиничната картина при възрастни пациенти с напреднала фаза на ХМЛ или Ph⁺ ОЛЛ, лекувани с монотерапия с дазатиниб. При възрастни и педиатрични пациенти с ХМЛ в хронична фаза, пълна кръвна картина трябва да се прави на всеки 2 седмици за 12 седмици, след това на всеки 3 месеца или както е клинично показано. При педиатрични пациенти с Ph⁺ ОЛЛ, лекувани с дазатиниб в комбинация с химиотерапия, ПКК трябва да се проследява преди началото на всеки блок химиотерапия и както е клинично показано. По време на консолидиращите блокове на химиотерапията, ПКК трябва да се прави на всеки 2 дни до възстановяване (вж. точки 4.2 и 4.8). Миелосупресията обикновено е обратима и се овладява с помощта на временно преустановяване на приема на дазатиниб или чрез редуциране на дозата.

Кървене

При пациенти с ХМЛ в хронична фаза (n=548), 5 пациенти (1%) получаващи дазатиниб, са имали хеморагия степен 3 или 4. В клинични проучвания при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза, получаващи препоръчителната доза SPRYCEL (n=304), тежка хеморагия на централната нервна система (ЦНС) се среща при 1% от пациентите. Един от случаите е фатален, като е свързан с тромбоцитопения степен 4 по „Общи критерии за токсичност” (Common Toxicity Criteria (CTC)). Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт степен 3 или 4 е наблюдаван при 6% от пациентите с ХМЛ в напреднала фаза и обикновено изисква прекъсване на лечението и трансфузия. Други кръвоизливи степен 3 или 4 са наблюдавани при 2% от пациентите с ХМЛ в напреднала фаза. Повечето от нежеланите реакции, свързани с кървене, при тези пациенти са типично свързани с тромбоцитопения степен 3 или 4 (вж. точка 4.8). Освен това, резултатите от оценката на тромбоцитите *in vitro* и *in vivo* показват, че лечението със SPRYCEL обратимо засяга активацията на тромбоцитите.

Необходимо е повишено внимание, в случай че пациентите се нуждаят от лекарствени продукти, инхибиращи тромбоцитната функция или антикоагуланти.

Задържане на течности

Дазатиниб се свързва със задържане на течности. В клинично проучване фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, се съобщава за задържане на течности степен 3 или 4 при 13 пациенти (5%) в групата на лечение с дазатиниб и при 2 пациенти (1%) в групата на лечение с иматиниб след минимум 60 месеца проследяване (вж. точка 4.8). От всички пациенти с ХМЛ в хронична фаза, лекувани със SPRYCEL, тежко задържане на течности настъпва при 32 пациенти (6%), получаващи препоръчителната доза SPRYCEL (n=548). В клинични проучвания при пациенти с ХМЛ или с Rh+ ОЛЛ в напреднала фаза, получаващи препоръчителната доза SPRYCEL (n=304), се съобщава за задържане на течности степен 3 или 4 при 8% от пациентите, включително плеврален и перикарден излив степен 3 или 4, съобщаван съответно при 7% и 1% от пациентите. При тези пациенти, белодробен оток степен 3 или 4 и белодробна хипертония са съобщени поотделно при 1% от пациентите.

Пациенти, развиващи симптоми, подсказващи плеврален излив, като диспнея или суха кашлица, трябва да бъдат изследвани с помощта на рентгенография на гръдния кош. Плеврален излив степен 3 или 4 може да изисква торакоцентеза или кислородна терапия. Нежеланите реакции със задържане на течности обикновено се повлияват с помощта на поддържащи мерки, които включват диуретици и краткотраен курс на лечение със стероиди (вж. точки 4.2 и 4.8). Пациентите на възраст 65 години и повече са по-склонни към събития, свързани с плеврален излив, диспнея, кашлица, перикарден излив и застойна сърдечна недостатъчност в сравнение с по-младите пациенти и трябва да се наблюдават внимателно. Съобщавани са и случаи на хилоторакс при пациенти с плеврален излив (вж. точка 4.8).

Белодробна артериална хипертония (БАХ)

БАХ (прекапилярна белодробна артериална хипертония, потвърдена с дясна сърдечна катетеризация) е докладвана във връзка с лечение с дазатиниб (вж. точка 4.8). В тези случаи, БАХ е докладвана след започване на терапия с дазатиниб, включително и след повече от една година лечение.

Пациентите трябва да бъдат оценени за признаци и симптоми, свързани с основно кардиопулмонално заболяване, преди да започнат терапия с дазатиниб. При започване на терапия на всеки пациент със симптоми на сърдечно заболяване трябва да бъде направена ехокардиография и да се обмисли такава при пациенти с рискови фактори за сърдечно или пулмонално заболяване. Пациентите, които развият диспнея и умора след започване на терапия с дазатиниб, трябва да бъдат оценени за обща етиология включително плеврален излив, белодробен оток, анемия, инфилтрация на белите дробове. В съответствие с препоръките за лечение на нехематологични нежелани реакции (вж. точка 4.2) дозата на дазатиниб трябва да бъде намалена или терапията да се прекъсне по време на това оценяване. Ако не се намери обяснение или ако няма подобрение при намаляване на дозата или при нейното прекъсване,

трябва да се обмисли диагнозата БАХ. Диагностичният подход трябва да следва стандарта за лечение. При потвърждаване на БАХ, приемът на дазатиниб трябва да бъде окончателно преустановен. Проследяването трябва да се осъществи в съответствие със стандарта за лечение. Наблюдавани са подобрения в хемодинамичните и клиничните параметри при пациенти с БАХ, лекувани с дазатиниб, след спиране на терапията.

Удължаване на QT интервала

In vitro данните показват, че дазатиниб има потенциал да удължава реполяризацията на сърдечната камера (QT интервал) (вж. точка 5.3). При 258 лекувани с дазатиниб пациенти и 258 лекувани с иматиниб пациенти с минимум 60-месечно проследяване по време на изпитване фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, 1 пациент (< 1%) от всяка група е показал удължаване на QT интервала, което е докладвано като нежелана реакция. Медианата на промяната в QTcF спрямо изходното ниво е била 3,0 msec при лекуваните с дазатиниб пациенти в сравнение с 8,2 msec при пациентите, лекувани с иматиниб. Един пациент (< 1%) от всяка група е показал QTcF > 500 msec. При 865 пациенти с левкемия, лекувани с дазатиниб по време на клинични изпитвания фаза II, средните промени спрямо изходните стойности на QT интервала, определени с помощта на метода на Fridericia (QTcF), са били 4 - 6 msec; горната граница на 95% доверителен интервал за всички средни промени спрямо изходните стойности е била < 7 msec (вж. точка 4.8).

От 2 182 пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб, получавали дазатиниб по време на клинични изпитвания, 15 (1%) са имали удължаване на QTc, съобщено като нежелана реакция. Двадесет и един от тези пациенти (1%) са имали QTcF > 500 msec.

Дазатиниб трябва да се прилага с внимание при пациентите с удължен QTc или такива, при които е възможна появата на удължаване на QTc. Това включва пациенти с хипокалиемия или хипомагниезимия, пациенти със синдрома на вроден удължен QT интервал, пациенти, приемащи антиаритмични лекарствени продукти или други лекарства, които водят до удължаване на QT интервала, както и лечение с кумулативна висока доза антрациклин. Хипокалиемията или хипомагниезимията трябва да бъдат коригирани преди приложението на дазатиниб.

Сърдечни нежелани реакции

Дазатиниб е бил проучен в едно рандомизирано клинично изпитване при 519 пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, включващо пациенти с предишно сърдечно заболяване. Има съобщения за сърдечни нежелани реакции – застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция, перикарден излив, аритмии, палпитации, удължаване на QT интервала и инфаркт на миокарда (включително фатален), при пациенти, лекувани с дазатиниб. Нежеланите сърдечни събития са били по-чести при пациенти с рискови фактори или с анамнеза за сърдечно заболяване. Пациентите с рискови фактори (например хипертония, хиперлипидемия, диабет) или с анамнеза за сърдечно заболяване (например предишна перкутанна коронарна интервенция, доказана исхемична болест на сърцето) трябва внимателно да бъдат наблюдавани за клинични признаци или симптоми, показателни за сърдечна дисфункция, например гръдна болка, задух и диафореза.

Ако тези клинични признаци или симптоми се развият, желателно е лекарите да преустановят приложението на дазатиниб и да обмислят необходимостта от алтернативно CML-специфична терапия. След отшумяване на симптомите е необходимо да се направи функционална оценка преди да се възобнови лечението с дазатиниб. Лечението с дазатиниб може да бъде възобновено в първоначалната доза при леки/умерени нежелани реакции ($\leq$ степен 2) и с намалена доза при тежки нежелани реакции ($\geq$ степен 3) (вж. точка 4.2). Пациентите, които продължават лечението, трябва периодично да бъдат наблюдавани.

Пациентите с неконтролирано или значимо сърдечно-съдово заболяване не са били включвани в клиничните изпитвания.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори се свързват с тромботична микроангиопатия (ТМА), включително съобщения на отделни случаи при SPRYCEL (вж. Точка 4.8). Ако при пациент, получаващ SPRYCEL, се появят лабораторни или клинични находки, свързани с ТМА, лечението със SPRYCEL трябва да се прекрати и да се извърши задълбочена оценка за ТМА, включително определяне на активността на ADAMTS13 и наличието на анти-ADAMTS13 антитела. Ако анти-ADAMTS13 антителата са повишени, съчетано с ниска активност на ADAMTS13, лечението със SPRYCEL не трябва да се възобновява.

Реактивация на хепатит В

Наблюдавана е реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус, след прием на BCR-ABL тирозинкиназни инхибитори. В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход.

Преди да започнат лечение с SPRYCEL, пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция. Преди да започнат лечение, пациентите с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и пациенти, които са положителни за HBV инфекция по време на лечение, трябва да бъдат консултирани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с SPRYCEL, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след края на лечението (вж. точка 4.8).

Ефекти върху растежа и развитието при педиатрични пациенти

В педиатрични проучвания със SPRYCEL, при Ph+ CML-CP педиатрични пациенти с непоносимост/резистентност към иматиниб и Ph+ CML-CP педиатрични пациенти без предходна терапия, след минимум 2 години терапия, се съобщава за свързани с терапията нежелани събития, свързани с растежа на костите и развитието при 6 (4,6%) пациенти, при един от които от висока степен (забавен растеж степен 3). Тези 6 случая включват случаи на забавена фузия на епифизите, остеопения, забавен растеж и гинекомастия (вж. точка 5.1). Трудно е да се интерпретират тези резултати в контекста на хронично заболяване като CML и е необходимо дългосрочно проследяване.

В педиатрични проучвания със SPRYCEL в комбинация с химиотерапия при новодиагностицирани педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ след максимум 2 години лечение, са докладвани свързани с лечението нежелани събития по отношение на растежа и развитието при 1 (0,6%) пациент. Този случай е на остеопения степен 1.

Забавяне на растежа е наблюдавано при педиатрични пациенти, лекувани със SPRYCEL в клинични проучвания (вж. точка 4.8). След максимум 2 години лечение е наблюдавана тенденция към намаляване на очаквания ръст в същата степен, както се наблюдава при използването само на химиотерапия, без да се повлиява очакваното тегло и ИТМ и без връзка с хормонални аномалии или други лабораторни параметри. Препоръчва се проследяване на растежа и развитието на костите при педиатрични пациенти.

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 2,1 mg натрий на ml SPRYCEL перорална суспензия. При максималната дневна доза от 16 ml перорална суспензия, това е еквивалентно на 1,7% от препоръчителния максимален дневен прием за възрастни от 2 g според СЗО.

Захароза

SPRYCEL прах за перорална суспензия, след разреждане с вода съдържа приблизително 0,29 g/ml захароза. В препоръчителната педиатрична дозировка, SPRYCEL перорална суспензия съдържа 1,17 грама захароза на 40 mg дазатиниб и 4,37 грама захароза на 150 mg дазатиниб. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет.

Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза или глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Може да е вредно за зъбите.

Бензоена киселина и безнзоати

SPRYCEL съдържа 0,25 mg бензоена киселина във всеки ml перорална суспензия и 0,25 mg натриев бензоат във всеки ml перорална суспензия.

Бензоената киселина/солите на бензоената киселина могат да засилят жълтеница (пожълтяване на кожата и очите) при новородени (на възраст до 4 седмици).

Бензилов алкохол

SPRYCEL съдържа 0,017 mg бензилов алкохол във всеки ml перорална суспензия.

Бензиловият алкохол може да предизвика алергични реакции.

Наблюдавайте пациентите на възраст под 3 години за респираторни симптоми.

SPRYCEL не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с дазатиниб (вж. точка 4.6). Консултирайте пациентките, които са бременни или могат да забременеят за възможния риск за фетуса от дазатиним и помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза.

Прилагайте с внимание при пациенти с чернодробни или бъбречни увреждания, тъй като бензиловият алкохол може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза.

Серен диоксид (E220)

В редки случаи може да предизвика тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазм.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Активни вещества, които може да повишат плазмените концентрации на дазатиниб

In vitro проучванията показват, че дазатиниб е субстрат на CYP3A4. Едновременната употреба на дазатиниб и лекарствени продукти или вещества, които са потенциални инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, ритонавир, телитромицин, сок от грейпфрут) може да повишат експозицията на дазатиниб. Ето защо, при пациентите, приемащи дазатиниб, не се препоръчва системното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.2).

При клинично значими концентрации, свързването на дазатиниб с плазмените протеини е приблизително 96% на базата на *in vitro* опити. Не са провеждани изпитвания, оценяващи взаимодействието на дазатиниб с други протеин-свързани лекарствени продукти. Потенциалът за изместване и неговата клинична значимост са неизвестни.

Активни вещества, които могат да понижат плазмените концентрации на дазатиниб

Когато дазатиниб е прилаган след 8 дневна употреба на 600 mg рифампицин вечер, който е мощен CYP3A4 индуктор, AUC на дазатиниб е била намалена с 82%. Други лекарствени продукти, които индуцират активността на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или билкови препарати, съдържащи *Hypericum perforatum*, известен също като жълт кантарион) може също да повишат метаболизма и да понижат плазмените концентрации на дазатиниб. Ето защо не се препоръчва съпътстващата употреба на мощни CYP3A4 индуктори и дазатиниб. При пациентите, при които е показана употребата на рифампицин или други CYP3A4 индуктори, е необходимо приложението на алтернативни лекарствени продукти с по-нисък индукционен потенциал по отношение на тези ензими. Съпътстващата употреба на дексаметазон, слаб индуктор на CYP3A4, с дазатиниб е възможна; AUC на дазатиниб се очаква да намалее приблизително с 25% при съпътстващата употреба на дексаметазон, което не се очаква да има клинично значим ефект.

Хистамин-2 антагонисти и инхибитори на протонната помпа

Дългосрочното потискане на стомашната киселинна секреция с помощта на H_2 антагонисти или инхибитори на протонната помпа (напр. фамотидин и омепразол) вероятно понижава експозицията на дазатиниб. В проучване с еднократно прилагане при здрави индивиди, приложението на фамотидин 10 часа преди единичната доза SPRYCEL понижава експозицията на дазатиниб с 61%. В проучване при 14 здрави индивиди, приложението на единична доза 100 mg SPRYCEL 22 часа след 4-дневно приложение на доза 40 mg омепразол при стационарно състояние намалява AUC на дазатиниб с 43% и C_{max} с 42%. Трябва да се обмисли заместването на H_2 антагонистите или инхибиторите на протонната помпа с антиациди при пациентите, на лечение със SPRYCEL (вж. точка 4.4).

Антиациди

Неклиничните данни показват, че разтворимостта на дазатиниб е pH-зависима. При здрави индивиди, едновременната употреба на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид, със SPRYCEL понижава AUC на единичната доза SPRYCEL с 55%, а C_{max} с 58%. Въпреки това, когато антиацидите са приемани 2 часа преди единична доза SPRYCEL, не са наблюдавани значими промени в концентрацията или експозицията на дазатиниб. Ето защо, антиацидите трябва да се приемат до 2 часа преди или 2 часа след приема на SPRYCEL (вж. точка 4.4).

Активни вещества, чийто плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от дазатиниб

Съпътстващата употреба на дазатиниб и субстрат на CYP3A4 може да повиши експозицията на CYP3A4 субстрата. В клинично проучване при здрави индивиди, единичната доза 100 mg дазатиниб води до повишение на AUC и C_{max} на симвастатин, известен CYP3A4 субстрат, съответно с 20 и 37%. Не може да се изключи, че ефектът е по-продължителен след приемането на многократни дози дазатиниб. Ето защо, CYP3A4 субстрати за които е известно, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ергоалкалоиди ,[ерготамин, дихидроерготамин]), трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, приемащи дазатиниб (вж. точка 4.4).

In vitro данни показват потенциален риск за взаимодействие със субстрати на CYP2C8, като например глитазон.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Сексуално активните мъже и жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечението.

Бременност

На базата на опита при хора се предполага, че дазатиниб причинява вродени малформации, включително дефекти на невралната тръба, както и че има фармакологични ефекти, които оказват вредно влияние върху плода, при приложение по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

SPRYCEL не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с дазатиниб. В случай, че SPRYCEL се прилага по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

Кърмене

Съществува недостатъчна/ограничена информация относно екскрецията на дазатиниб в кърмата или в млякото на животните. Физико-химичните и наличните фармакодинамични/токсикологични данни за дазатиниб показват екскреция в кърмата, поради което рискът за кърмачето не може да бъде изключен.

Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението със SPRYCEL.

Бременните или кърмещите жени трябва да избягват експозиция на SPRYCEL прах за перорална суспензия.

Фертилитет

При проучвания върху животни, фертилитетът на мъжки и женски плъхове не е засегнат от терапията с дазатиниб (вж. точка 5.3). Лекарите и другите медицински специалисти трябва да консултират пациентите от мъжки пол на подходяща възраст, за възможните ефекти на SPRYCEL върху фертилитета и тази консултация може да включва обмисляне на съхраняване на сперма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

SPRYCEL има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че по време на лечението с дазатиниб, при тях може да се появят нежелани реакции, като замаяност или замъглено виждане. Ето защо е необходимо препоръчване на повишено внимание по време на шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Данните, описани по-долу, се отнасят до експозицията на SPRYCEL като монотерапия във всички дози, изпитвани в клинични проучвания (N=2 900), включващи 324 възрастни пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, 2 388 възрастни пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб с хронична или напреднала ХМЛ или Ph+ ОЛЛ и 188 педиатрични пациенти.

Медианата на продължителност на терапията при 2 712 възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза или Ph+ ОЛЛ е 19,2 месеца (граници 0-93,2 месеца). Медианата на продължителност на терапията в рандомизирано проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза е приблизително 60 месеца. Медианата на продължителност на терапията при 1 618 възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза е 29 месеца (граници 0-92,9 месеца). Медианата на продължителност на терапията при 1 094 възрастни пациенти с ХМЛ в напреднала фаза или Ph+ ОЛЛ е 6,2 месеца (граници 0-93,2 месеца). Сред 188-те пациенти в педиатрични проучвания, медианата на продължителност на терапията е 26,3 месеца (граници 0-99,6 месеца). В подгрупата от 130 пациенти с ХМЛ в хронична фаза, лекувани със SPRYCEL медианата на продължителност на терапията е 42,3 месеца (граници 0,1-99,6 месеца).

Мнозинството от пациентите, лекувани със SPRYCEL, са получили нежелани реакции в някакъв момент. В общата популация от 2 712 възрастни пациенти, лекувани със SPRYCEL, 520 (19%) са получили нежелани реакции, довели до прекъсване на терапията.

Обобщеният профил на безопасност на SPRYCEL в педиатричната Ph+ CML-CP популация е подобен на този при възрастни, независимо от лекарствената форма, с изключение на несъобщени перикарден излив, плеврален излив, белодробен оток или белодробна хипертония при педиатричната популация. От 130-те лекувани със SPRYCEL педиатрични пациенти с CML-CP, 2 (1,5%) са получили нежелани реакции, довели до прекъсване на терапията.

Списък на нежеланите реакции в таблица

Следните нежелани реакции, с изключение на отклоненията в лабораторните показатели, са съобщавани при пациенти лекувани със SPRYCEL като монотерапия в клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит (Таблица 5). Тези реакции са представени по системо-органни класове и по честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); с неизвестна честота (от наличните постмаркетингови данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Табличен преглед на нежеланите реакции

Инфекции и инфестации	
<i>Много чести</i>	инфекция (включително бактериална, вирусна, гъбична, неопределена)
<i>Чести</i>	пневмония (включително бактериална, вирусна и гъбична), инфекция/възпаление на горните дихателни пътища, херпес вирус инфекция (включително цитомегаловирусна-CMV), ентероколитна инфекция, сепсис (включително нечести случаи с фатален изход)
<i>С неизвестна честота</i>	реактивация на хепатит В
Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Много чести</i>	миелосупресия (включително анемия, неутропения, тромбоцитопения)
<i>Чести</i>	фебрилна неутропения
<i>Нечести</i>	лимфаденопатия, лимфопения
<i>Редки</i>	придобита (чиста) аплазия на еритроцитите
Нарушения на имунната система	
<i>Нечести</i>	свръхчувствителност (включително еритема нодозум)
<i>Редки</i>	анафилактичен шок
Нарушения на ендокринната система	
<i>Нечести</i>	хипотиреоидизъм
<i>Редки</i>	хипертиреоидизъм, тиреоидит
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Чести</i>	нарушения на апетита ^a , хиперурикемия
<i>Нечести</i>	тумор-лизис синдром, дехидратация, хипоалбуминемия, хиперхолестеролемия
<i>Редки</i>	захарен диабет
Психични нарушения	
<i>Чести</i>	депресия, безсъние
<i>Нечести</i>	безпокойство, състояние на обърканост, афективна лабилност, намалено либидо
Нарушения на нервната система	
<i>Много чести</i>	главоболие
<i>Чести</i>	невропатия (включително периферна невропатия), замаяност, дисгеузия, сомнолентност
<i>Нечести</i>	кръвоизлив в ЦНС ^{*b} , синкоп, тремор, амнезия, нарушено равновесие
<i>Редки</i>	цереброваскуларен инцидент, преходна исхемична атака, конвулсия, оптичен неврит, парализа на 7-я нерв, деменция, атаксия
Нарушения на очите	
<i>Чести</i>	зрителни нарушения (включително нарушено зрение, замъглено зрение и намалена зрителна острота), сухота в очите
<i>Нечести</i>	зрителни увреждания, конюнктивит, фотофобия, засилено сълзоотделяне
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Чести</i>	тинитус
<i>Нечести</i>	загуба на слуха, вертиго
Сърдечни нарушения	
<i>Чести</i>	конгестивна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция ^{*b} , перикарден излив [*] , аритмия (включително тахикардия), палпитации
<i>Нечести</i>	инфаркт на миокарда (включително с фатален изход) [*] , удължен QT интервал в електрокардиограма [*] , перикардит, камерна аритмия (включително камерна тахикардия), стенокардия, кардиомегалия, абнормна Т-вълна в електрокардиограма, повишени нива на тропонин
<i>Редки</i>	белодробно сърце, миокардит, остър коронарен синдром, сърдечен арест, удължаване на PR интервала в електрокардиограма, исхемична болест на сърцето, плевроперикардит
<i>С неизвестна честота</i>	предсърдно мъждене/предсърдно трептене

Съдови нарушения	
<i>Много чести</i>	кръвоизлив* ^г
<i>Чести</i>	хипертония, топли вълни
<i>Нечести</i>	хипотония, тромбофлебит, тромбоза
<i>Редки</i>	тромбоза на дълбоките вени, емболия, ливедо ретикуларис
<i>С неизвестна честота</i>	тромботична микроангиопатия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Много чести</i>	плеврален излив*, диспнея
<i>Чести</i>	белодробен оток*, белодробна хипертония*, белодробна инфилтрация, пневмонит, кашлица
<i>Нечести</i>	белодробна артериална хипертония, бронхоспазм, астма, хилоторакс*
<i>Редки</i>	белодробна емболия, остър респираторен дистрес синдром
<i>С неизвестна честота</i>	интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много чести</i>	диария, повръщане, гадене, болка в корема
<i>Чести</i>	стомашно-чревно кървене*, колит (включително неутропеничен колит), гастрит, мукозно възпаление (включително мукозит/стоматит), диспепсия, абдоминална дистензия, запек, нарушение на меките тъкани в устата
<i>Нечести</i>	панкреатит (включително остър панкреатит), язва в горния отдел на стомашно-чревния тракт, езофагит, асцит*, анална фисура, дисфагия, гастроезофагеална рефлуксна болест
<i>Редки</i>	гастроентеропатия със загуба на протеини, илеус, анална фистула
<i>С неизвестна честота</i>	стомашно-чревен кръвоизлив с фатален изход*
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Нечести</i>	хепатит, холецистит, холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Много чести</i>	кожен обрив ^д
<i>Чести</i>	алопеция, дерматит (включително екзема), пруритус, акне, суха кожа, уртикария, хиперхидроза
<i>Нечести</i>	неутрофилна дерматоза, фоточувствителност, нарушение на пигментацията, паникулит, кожни язви, булозни състояния, нарушения на ноктите, синдром на палмаро-плантарна еритродисестезия, нарушение на окосмяването
<i>Редки</i>	левкоцитокластен васкулит, кожна фиброза
<i>С неизвестна честота</i>	Синдром на Stevens-Johnson ^е
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Много чести</i>	болка в мускулите и костите ^ж
<i>Чести</i>	артралгия, миалгия, мускулна слабост, скованост в мускулите и ставите, мускулни спазми
<i>Нечести</i>	рабдомиолиза, остеонекроза, мускулно възпаление, тендинит, артрит
<i>Редки</i>	забавено свързване на епифизите, ^з забавен растеж ^з
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Нечести</i>	бъбречно увреждане (включително бъбречна недостатъчност), често уриниране, протеинурия
<i>С неизвестна честота</i>	нефрозен синдром
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	
<i>Редки</i>	Аборт
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Нечести</i>	гинекомастия, нарушение в менструацията

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Много чести</i>	периферен оток ^и , умора, пирексия, оток на лицето ^и
<i>Чести</i>	астения, болка, болка в гърдите, генерализиран едем ^{*к} , тръпки
<i>Нечести</i>	неразположение, други повърхностни отоци ^л
<i>Редки</i>	нарушение на походката
Изследвания	
<i>Чести</i>	намаляване на теглото, увеличаване на теглото
<i>Нечести</i>	повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на гама-глутамилтрансферазата
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
<i>Чести</i>	Контузия

^а Включва намален апетит, ранно усещане за ситост, повишен апетит.

^б Включва кръвоизлив в централната нервна система, церебрален хематом, церебрален кръвоизлив, екстрадурален хематом, интракраниален кръвоизлив, хеморагичен инсулт, субарахноиден кръвоизлив, субдурален хематом и субдурален кръвоизлив.

^в Включва повишен мозъчен натриуретичен пептид, камерна дисфункция, левокамерна дисфункция, деснокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, хронична сърдечна недостатъчност, конгестивна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, конгестивна кардиомиопатия, дистолитична дисфункция, намалена фракция на изтласкване и камерна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, деснокамерна недостатъчност и камерна хипокинезия.

^г Изключва стомашно-чревно кървене и кървене от ЦНС; тези нежелани реакции са изброени съответно към системно-органен клас “Стомашно-чревни нарушения” и системно-органен клас “Нарушения на нервната система”.

^д Включва лекарствена ерупция, еритема, еритема мултиформе, еритроза, ексофолитивен обрив, генерализиран еритем, генитален обрив, топлинен обрив, милиуми, милиария, пустулозен псориазис, обрив, еритематозен обрив, фоликуларен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, пруритичен обрив, пустулозен обрив, везикулозен обрив, кожна ексофолитация, кожно дразнене, токсичен кожен обрив, везикулозен обрив и васкулитен обрив.

^е В постмаркетингови условия са съобщени отделни случаи на синдром на Stevens-Johnson. Не може да бъде установено дали тези кожно-лигавични нежелани реакции са пряко свързани със SPRYCEL или със съпътстващ лекарствен продукт.

^ж Болка в мускулите и костите, докладвана по време на или след преустановяване на лечението.

^з Съобщават се като чести в педиатрични проучвания.

^и Гравитационен оток, локализиран оток, периферен оток.

ⁱⁱ Конюнктивален оток, оток на окото, подуване на окото, оток на клепача, оток на лицето, оток на устните, макулен оток, оток на устата, оток на орбитата, оток на периорбитата, подпухване на лицето.

^к Претоварване с течности, задържане на течности, оток на гастроинтестиналния тракт, генерализиран оток, оток, дължащ се на сърдечно заболяване, перинефрален излив, оток след интервенция, висцерален оток.

^л Подуване на гениталиите, оток на мястото на инцизията, генитален оток, оток на пениса, подуване на пениса, оток на скротума, подуване на кожата, подуване на тестисите, вулвовагинално подуване.

^{*} За допълнителни детайли, вижте точка “Описание на избрани нежелани реакции”

Описание на избрани нежелани реакции

Миелосупресия

Лечението със SPRYCEL е свързано с анемия, неутропения и тромбоцитопения. Тяхната поява е по-ранна и по-честа при пациенти с напреднала фаза на ХМЛ или Ph⁺ ОЛЛ, отколкото в хронична фаза на ХМЛ (вж. точка 4.4).

Кървене

Свързани с лекарството нежелани реакции на кървене, вариращи от петехии и епистаксис до кървене от страна на стомашно-чревния тракт степен 3 или 4 и кръвоизлив в ЦНС, са съобщени при пациенти, приемащи SPRYCEL (вж. точка 4.4).

Задържане на течности

Различни нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и перикарден излив със или без повърхностен оток, може да се опишат общо като “задържане на течности”. В проучване при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза след минимум 60-месечно проследяване, нежелани реакции на задържане на течности, свързани с прием на дазатиниб, включват плеврален излив (28%), повърхностен оток (14%), белодробна хипертония (5%), генерализиран оток (4%) и перикарден излив (4%). Застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция и белодробен оток са съобщени при < 2% от пациентите.

Кумулативната честота на свързания с дазатиниб плеврален излив (всички степени) във времето е 10% на 12-ия месец, 14% на 24-ия, 19% на 36-ия, 24% на 48-ия и 28% на 60-ия месец.

Общо 46 от пациентите, лекувани с дазатиниб, са имали рецидивиращи плеврални изливи. Седемнадесет пациенти са имали 2 отделни нежелани реакции, 6 са имали 3 нежелани реакции, 18 са имали 4 до 8 нежелани реакции и 5 са имали > 8 епизода на плеврален излив.

Медианата на времето до първия свързан с дазатиниб плеврален излив степен 1 или 2 е 114 седмици (граница 4 и 299 седмици). По-малко от 10% от пациентите с плеврален излив са имали тежък, свързан с дазатиниб, плеврален излив (степен 3 или 4). Медианата на времето до първата поява на свързан с дазатиниб плеврален излив степен ≥ 3 е 175 седмици (граница 114 и 274 седмици). Медианата на продължителност на свързания с дазатиниб плеврален излив (всички степени) е 283 дни (~40 седмици).

Плевралният излив обикновено е обратим и се овладява чрез прекъсване на лечението със SPRYCEL, както и чрез използване на диуретици или друго подходящо поддържащо лечение (вж. точка 4.2 и 4.4). От пациентите с плеврален излив, свързан с лечението с дазатиниб ($n=73$), при 45 (62%) е имало прекъсване на приложението и при 30 (41%) е имало намаляване на дозата. В допълнение, 34 (47%) са получили диуретици, 23 (32%) са получили кортикостероиди и 20 (27%) са получили както кортикостероиди, така и диуретици. Девет (12%) пациенти са подложени на терапевтична торакоцентеза.

Шест процента от пациентите, лекувани с дазатиниб, са прекъснали терапията поради свързан с лекарството плеврален излив.

Плевралният излив не нарушава способността на пациентите да получат отговор. Въпреки прекъсване на приложението или коригиране на дозата, от пациентите с плеврален излив, лекувани с дазатиниб, 96% са постигнали cCCyR, 82% са постигнали MMR и 50% са постигнали MR4,5.

Вижте точка 4.4 за допълнителна информация относно пациенти с ХМЛ в хронична фаза и ХМЛ в напреднала фаза или Ph⁺ ОЛЛ.

Съобщавани са и случаи на хилоторакс при пациенти с плеврален излив. Някои случаи на хилоторакс отзвучават след прекратяване, прекъсване или намаляване на дозата на дазатиниб, но повечето случаи също изискват допълнително лечение.

Белодробна артериална хипертония (БАХ)

БАХ (прекапилярна белодробна артериална хипертония потвърдена с дясна сърдечна катетеризация) е докладвана във връзка с експозиция на дазатиниб. В тези случаи, БАХ е докладвана след започване на терапия с дазатиниб, включително и след повече от една година лечение. Пациентите с БАХ, съобщени по време на лечение с дазатиниб в повечето от случаите са приемали съпътстващо лечение или са имали съпътстващи заболявания в допълнение към основното злокачествено заболяване. Подобрения в хемодинамиката и клиничните параметри са наблюдавани при пациенти с БАХ, след прекратяване на терапията с дазатиниб.

Удължаване на QT интервала

В изпитване фаза III при пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, един пациент (< 1%) от лекуваните със SPRYCEL имал QTcF > 500 msec след минимум 12-месечно проследяване (вж точка 4.4). Няма съобщения за други пациенти с QTcF > 500 msec след минимум 60-месечно проследяване.

В 5 клинични изпитвания фаза II при пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб, ЕКГ са били направени многократно на изходно ниво и по време на лечението в предварително определени времеви точки и са били разчетени централно за 865 пациенти получаващи SPRYCEL 70 mg два пъти дневно. QT интервалът е бил коригиран спрямо сърдечната честота по метода на Fridericia. Във всички времеви точки след приемане на дозата в ден 8, средните промени от изходното ниво в QTcF интервала са били 4 – 6 msec, с горна граница на 95% доверителен интервал < 7 msec. От 2 182 пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб, които са получавали SPRYCEL при клинични изпитвания, 15 (1%) са имали удължаване на QTc интервала, съобщено като нежелана реакция. Двадесет и един пациенти (1%) са имали QTcF > 500 msec (вж точка 4.4).

Сърдечни нежелани реакции

Пациенти с рискови фактори или анамнеза за сърдечно заболяване трябва внимателно да бъдат наблюдавани за признаци или симптоми, показателни за сърдечна дисфункция, и трябва да бъдат съответно оценявани и лекувани (вж точка 4.4).

Реактивация на хепатит В

Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход (вж. точка 4.4).

В проучване фаза III за оптимизиране на дозата при пациенти в хронична фаза на ХМЛ с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб (медиана на продължителност на лечението 30 месеца), за плеврален излив и застойна сърдечна недостатъчност/сърдечна дисфункция е съобщавано по-рядко при пациенти, лекувани със SPRYCEL 100 mg веднъж дневно отколкото при пациенти, лекувани със SPRYCEL 70 mg два пъти дневно. За миелосупресия също се съобщава по-рядко при групата пациенти, лекувани със 100 mg веднъж дневно (вж. Отклонения в лабораторните показатели по-долу). Медианата на продължителност на терапията при групата, лекувана със 100 mg веднъж дневно е 37 месеца (граница 1-91 месеца). Кумулативните честоти на избрани нежелани реакции, съобщени при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно, са показани в Таблица 6а.

Таблица 6а: Избрани нежелани реакции, съобщавани при проучване фаза III за оптимизиране на дозата: (ХМЛ в хронична фаза с непоносимост или резистентност към иматиниб)^a

	Минимум 2 години проследяване		Минимум 5 години проследяване		Минимум 7 години проследяване	
	Всички степени	Степен 3 /4	Всички степени	Степен 3 /4	Всички степени	Степен 3 /4
Предпочитан термин	Процент (%) пациенти					
Диария	27	2	28	2	28	2
Задържане на течности	34	4	42	6	48	7
Повърхностен оток	18	0	21	0	22	0
Плеврален излив	18	2	24	4	28	5
Генерализиран оток	3	0	4	0	4	0
Перикарден излив	2	1	2	1	3	1
Белодробна хипертония	0	0	0	0	2	1
Кървене	11	1	11	1	12	1
Кървене от стомашно-чревния тракт	2	1	2	1	2	1

^a Резултати от проучване фаза III за оптимизиране на дозата, съобщени при популацията с препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно (n= 165)

В проучване фаза III за оптимизиране на дозата при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза и Rh+ ОЛЛ медианата на продължителност на лечението е 14 месеца за напреднала фаза на ХМЛ, 3 месеца за миелоидна бластна фаза на ХМЛ, 4 месеца за лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и 3 месеца за Rh+ ОЛЛ. Избрани нежелани реакции, съобщени при препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно, са показани в Таблица 6б. Проучена е също и схема 70 mg два пъти дневно. Схемата 140 mg веднъж дневно е показала сравним профил на ефикасност със схемата 70 mg два пъти дневно, но по-благоприятен профил на безопасност.

Таблица 6б: Избрани нежелани реакции, съобщавани по време на проучване фаза III за оптимизиране на дозата: ХМЛ в напреднала фаза и Ph+ ОЛЛ^a

140 mg веднъж дневно n = 304		
	Всички степени	Степен 3/4
Предпочитан термин	Процент (%) пациенти	
Диария	28	3
Задържане на течности	33	7
Повърхностен оток	15	< 1
Плеврален излив	20	6
Генерализиран оток	2	0
Застойна сърдечна недостатъчност	1	0
/сърдечна дисфункция ^b		
Перикарден излив	2	1
Белодробен оток	1	1
Кървене	23	8
Кървене от стомашно-чревния тракт	8	6

^a Резултати от проучване фаза III за оптимизиране на дозата, съобщени при популацията с препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно (n= 304) при 2 -годишно крайно проследяване в рамките на проучването.

^b Включва камерна дисфункция, сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, застойна кардиомиопатия, диастолна дисфункция, намалена фракция на изтласкване и камерна недостатъчност.

Освен това има две проучвания с общо 161 педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ, при които SPRYCEL се прилага в комбинация с химиотерапия. В основното проучване, 106 педиатрични пациенти получават SPRYCEL в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане без прекъсване. В подкрепящо проучване с 55 педиатрични пациенти, 35 получават SPRYCEL в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане с прекъсване (две седмици на лечение, последвани от една до две седмици без лечение) и 20 пациенти получават SPRYCEL в комбинация с химиотерапия по схема на прилагане без прекъсване. При общо 126-те педиатрични пациенти с Ph + ОЛЛ, лекувани със SPRYCEL по схема на прилагане без прекъсване, средната продължителност на терапията е 23,6 месеца (в диапазона от 1,4 до 33 месеца).

От 126-те педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ, които са били на схема на прилагане без прекъсване 2 (1,6 %) са получили нежелани реакции, довели до прекратяване на терапията. Нежеланите реакции, докладвани в тези две педиатрични проучвания с честота $\geq 10\%$ при пациенти на схема на прилагане без прекъсване, са представени в Таблица 7. Трябва да се отбележи, че плеврален излив е докладван при 7 (5,6 %) пациенти от тази група и поради това не е включен в таблицата.

Таблица 7: Нежелани реакции, докладвани при $\geq 10\%$ от педиатричните пациенти с Ph+ ОЛЛ, лекувани със SPRYCEL по схема на прилагане без прекъсване в комбинация с химиотерапия (N=126)^a

Нежелани реакции	Процент (%) пациенти	
	Всички степени	Степен 3/4
Фебрилна неутропения	27,0	26,2
Гадене	20,6	5,6
Повръщане	20,6	4,8
Абдоминална болка	14,3	3,2
Диария	12,7	4,8
Пирексия	12,7	5,6
Главоболие	11,1	4,8
Намален апетит	10,3	4,8
Слабост	10,3	0

^a В основното проучване от общо 106 пациенти, 24 пациенти са получили поне веднъж прах за перорална суспензия, 8 от които са получавали само прах за перорална суспензия.

Отклонения в лабораторните показатели

Хематология

В изпитване фаза III при новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ след минимум 12-месечно проследяване са съобщени следните отклонения степен 3 и 4 в лабораторните показатели при пациенти, приемащи SPRYCEL: неутропения (21%), тромбоцитопения (19%) и анемия (10%). След минимум 60-месечно проследяване кумулативните честоти на неутропения, тромбоцитопения и анемия са били съответно 29%, 22% и 13%.

При лекувани със SPRYCEL пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ с миелосупресия степен 3 или 4, възстановяването обикновено настъпва след краткотрайно преустановяване на лечението и/или намаляване на дозата, като окончателно преустановяване на лечението настъпва при 1,6% от пациентите след минимум 12-месечно проследяване. След минимум 60-месечно проследяване кумулативната честота на окончателно преустановяване поради степен 3 или 4 миелосупресия е било 2,3%.

При пациенти с ХМЛ с резистентност или непоносимост към иматиниб, цитопениите (тромбоцитопения, неутропения и анемия) са постоянна находка. Въпреки това появата на цитопениите има ясна зависимост от етапа на заболяването. Честотата на отклонения в хематологичните показатели степен 3 и 4 е представена в Таблица 8.

Таблица 8: СТС степени 3/4 лабораторни отклонения в хематологичните показатели от клинични проучвания при пациенти с резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб^a

	предназначението с иматиново			
	Хронична фаза (n= 165) ^b	Напреднала фаза (n= 157) ^b	Миелоидна	Лимфоидна
			бластна	бластна фаза и
			фаза (n= 74) ^b	Ph+ ОЛЛ (n= 168) ^b
Процент (%) пациенти				
Хематологични				
показатели				
Неутропения	36	58	77	76
Тромбоцитопения	23	63	78	74
Анемия	13	47	74	44

^a Резултати от проучване фаза III за оптимизиране на дозата, отчетени след 2-годишно проследяване в рамките на проучването.

^b Резултати от проучване CA180-034 при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно.

^b Резултати от проучване CA180-035 при препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно.

СТС степени: неутропения (степен 3 $\geq 0,5$ -< $1,0 \times 10^9/l$, степен 4 < $0,5 \times 10^9/l$); тромбоцитопения (степен 3 ≥ 25 -< $50 \times 10^9/l$, степен 4 < $25 \times 10^9/l$); анемия (хемоглобин степен 3 ≥ 65 -< 80 g/l, степен 4 < 65 g/l).

Кумулативната степен 3 или 4 цитопении при пациенти, лекувани със 100 mg веднъж дневно, е подобна на 2-та и 5-та година, включително: неутропения (35% срещу 36%), тромбоцитопения (23% срещу 24%) и анемия (13% срещу 13%).

При пациентите с миелосупресия степен 3 или 4, възстановяването обикновено настъпва след краткотрайно преустановяване на лечението и/или намаляване на дозата, като окончателно преустановяване на лечението е съобщавано при 5% от пациентите. Повече от пациентите продължават лечението без по-нататъшни данни за миелосупресия.

Биохимия

В изпитване при новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, степен 3 или 4 хипофосфатемия е докладвана при 4 % от пациентите, приемащи SPRYCEL и степен 3 или 4 повишаване на трансаминазите, креатинин и билирубин са съобщени при $\leq 1\%$ от пациентите след минимум 12-месечно проследяване. След минимум 60-месечно проследяване кумулативната честота на хипофосфатемия степен 3 или 4 е била 7%, на повишение на креатинина и билирубина степен 3 или 4 - 1%, а на повишение на трансаминазите степен 3 или 4 остава 1%. Няма случаи на преустановяване на лечението със SPRYCEL поради тези биохимични лабораторни показатели.

2-годишно проследяване

Степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или билирубина е съобщавано при 1% от пациентите в хронична фаза на ХМЛ (с резистентност или непоносимост към иматиниб), като оценката на данните показва повишение на честотата от порядъка на 1 до 7% от пациентите с напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ. Тези състояния обикновено се овладяват чрез понижаване на дозата и прекъсване на лечението. В проучване фаза III за оптимизиране на дозата, при пациенти с хронична фаза ХМЛ, степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или билирубина се съобщава при $\leq 1\%$ от пациентите с подобна ниска честота в четирите лекувани групи. В проучване фаза III за оптимизиране на дозата при напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или билирубина се съобщава при 1 до 5% от пациентите в терапевтичните групи.

Приблизително 5% от лекуваните със SPRYCEL пациенти, които са били с нормални изходни нива, са имали преходна хипокалциемия степен 3 или 4 в даден момент от проучването. Като цяло, няма връзка между понижението на калция и клиничните симптоми. Пациентите, развиващи хипокалциемия степен 3 или 4, често се възстановяват с помощта на перорално добавяне на калций. Степен 3 или 4 хипокалциемия, хипокалиемия и хипофосфатемия са били съобщени при пациенти с всички фази на ХМЛ, но са били съобщени с повишена честота при пациенти с миелоидна или лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ. Повишаване на нивата на креатинина от степен 3 или 4 са съобщени при $< 1\%$ от пациентите с хронична фаза на ХМЛ и са съобщени с повишена честота при 1 до 4% от пациентите с напреднала фаза на ХМЛ.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на SPRYCEL, приложен като монотерапия при педиатрични пациенти с Ph+ CML-CP е сравним с този при възрастни.

Профилът на безопасност на SPRYCEL, приложен в комбинация с химиотерапия при педиатрични пациенти с Ph+ ОЛЛ е в съответствие с известния профил на безопасност на SPRYCEL при възрастни и очакваните ефекти от химиотерапията, с изключение на по-ниската честота на плеврален излив при педиатричните пациенти в сравнение с възрастните.

В педиатричните ХМЛ проучвания, честотата на отклоненията в лабораторните показатели съответства на известния профил на лабораторните показатели при възрастни.

При педиатричните ОЛЛ проучвания, честотата на отклоненията в лабораторните показатели съответства на известния профил на лабораторните показатели при възрастни за пациент с остра левкемия, който получава основна химиотерапевтична схема на прилагане.

Специални популации

Макар че профилът на безопасност на SPRYCEL при пациенти в старческа възраст е сходен с този при по-младата популация, при пациентите на и над 65 години съществува по-голяма вероятност за развитие на често съобщаваните нежелани реакции като умора, плеврален излив, диспнея, кашлица, кървене от долната част на стомашно-чревния тракт и смущения в апетита, по-вероятно е да получат по-рядко съобщавани нежелани реакции като раздуване на корема, замаяност, перикарден излив, конгестивна сърдечна недостатъчност и намаляване на теглото и трябва да бъдат наблюдавани внимателно (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на SPRYCEL в клинични проучвания е ограничен до единични случаи. Най-високото предозиране с 280 mg на ден за една седмица е докладвано при двама пациенти, като и при двамата се наблюдава значително понижаване на броя на тромбоцитите. Тъй като дазатиниб е свързан с миелосупресия степен 3 или 4 (вж. точка 4.4), пациентите които приемат повече от препоръчаната доза, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за миелосупресия, като им бъде проведено подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори, АТС код: L01EA02

Фармакодинамика

Дазатиниб инхибира активността на BCR-ABL киназата и принадлежащите към семейството на SRC кинази, заедно с множество други определени онкогенни кинази, включително c-KIT, ефрин (EPH) рецепторните кинази и PDGF β рецептора. Дазатиниб е мощен, субнаномоларен инхибитор на BCR-ABL киназата с активност при концентрация 0,6-0,8 nM. Той се свързва, както с неактивираната, така и с активираната форма на BCR-ABL ензима.

Механизъм на действие

In vitro, дазатиниб е активен при левкемични клетъчни линии, представляващи варианти на иматиниб-чувствителни или резистентни заболявания. Тези неклинични проучвания показват, че дазатиниб може да преодолее резистентността към иматиниб, получена в резултат на BCR-ABL свръхекспресия, BCR-ABL киназа доминантни мутации, активиране на алтернативни сигнални пътища, включително семейството на SRC киназите (LYN, HCK) и множествена (лекарствена) резистентност с помощта на генна свръхекспресия. В допълнение на това, дазатиниб инхибира семейството на SRC киназите при субнаномоларни концентрации.

In vivo, по време на отделни експериментални проучвания с помощта на миши модели на ХМЛ, дазатиниб предотвратява обострянето на хроничната ХМЛ до бластна фаза и удължава преживяемостта на мишки, носещи клетъчни линии, получени от пациенти с ХМЛ, развивали се на различни места, включително в централната нервна система.

Клинични ефикасност и безопасност

По време на изпитване фаза I, хематологичен и цитогенетичен отговор е наблюдаван при всички фази на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ при първоначалното лечение при 84 пациенти, продължило до 27 месеца. Отговорите са били устойчиви при всички фази на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ.

За определяне на безопасността и ефикасността на дазатиниб при пациенти с ХМЛ в хронична, напреднала или миелоидна бластна фаза, резистентни или с непоносимост към иматиниб, са проведени четири неконтролирани, отворени клинични изпитвания фаза II с едно рамо. Едно рандомизирано, несравнително изпитване е било проведено при пациенти в хронична фаза, при които е бил налице неуспех от първоначалното лечение с 400 или 600 mg иматиниб. Началната доза е била 70 mg дазатиниб два пъти дневно. Промяна на дозата е била разрешена с цел подобряване на активността или овладяване на токсичността (вж. точка 4.2).

Проведени са две рандомизирани, отворени, фаза III изпитвания за оценка на ефикасността на дазатиниб, прилаган веднъж дневно, в сравнение с дазатиниб, прилаган два пъти дневно. Освен това е проведено едно открито, рандомизирано, сравнително фаза III изпитване при възрастни пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ.

Ефикасността на дазатиниб се базира на степента на хематологичния и цитогенетичния отговор.

Продължителността на отговора и изчислената степен на преживяемост предоставят допълнителни доказателства за клиничната полза от дазатиниб.

Общо 2 712 пациенти са били подложени на оценка в клинични изпитвания; от тях 23% са били ≥ 65 годишна възраст, а 5% са били ≥ 75 години.

Хронична фаза ХМЛ - новодиагностицирана

Проведено е международно отворено, многоцентрово, рандомизирано, сравнително фаза III изпитване при възрастни пациенти с новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ. Пациентите са били рандомизирани да получават или SPRYCEL 100 mg веднъж дневно или иматиниб 400 mg веднъж дневно. Първичната крайна точка е била степента на потвърдения пълен цитогенетичен отговор (complete cytogenetic response (cCCyR)) в рамките на 12 месеца. Вторичните крайни точки включват времето на cCCyR (мярка за продължителност на отговора), времето до cCCyR, степента на голям молекулярен отговор (MMR), времето до MMR, преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS). Други резултати за ефикасност включват CCyR и пълен молекулярен отговор (complete molecular response (CMR)). Проучването продължава.

Общо 519 пациенти са били рандомизирани в групи на лечение: 259 на лечение със SPRYCEL и 260 с иматиниб. Изходните данни са били балансирани между двете групи на лечение по отношение на възрастта (медианата на възрастта е била 46 години за групата на SPRYCEL и 49 години за групата на иматиниб със съответно 10% и 11% пациенти на и над 65 годишна възраст), пол (жени съответно 44% и 37%), и раса (съответно бяла 51% и 55%; монголоидна 42% и 37%). На изходно ниво разпределението на Hasford Scores е било сходно в групата за лечение със SPRYCEL и групата на иматиниб (нисък риск: 33% и 34%; среден риск 48% и 47%; висок риск: съответно 19% и 19%).

При проследяване най-малко 12 месеца, 85% от пациентите рандомизирани в групата за лечение със SPRYCEL и 81% от пациентите рандомизирани на лечение с иматиниб, все още са били на лечение от първа линия. 3% от лекуваните със SPRYCEL и 5% от лекуваните с иматиниб пациенти са преустановили лечението в рамките на 12 месеца поради прогресиране на заболяването.

При проследяване най-малко 60 месеца, 60% от пациентите рандомизирани в групата за лечение със SPRYCEL и 63% от пациентите рандомизирани на лечение с иматиниб, все още са били на лечение от първа линия. 11% от лекуваните със SPRYCEL и 14% от лекуваните с иматиниб пациенти са преустановили лечението в рамките на 60 месеца поради прогресиране на заболяването.

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 9. Статистически значимо по-голям процент пациенти в групата със SPRYCEL са постигнали cCCyR в сравнение с пациентите в групата на иматиниб през първите 12 месеца от лечението. Ефикасността на SPRYCEL се доказва последователно при различни подгрупи, формирани по отношение на възраст, пол и изходно ниво за Hasford скор.

Таблица 9: Резултати за ефикасност от проучване фаза III на новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза

	SPRYCEL n= 259	иматиниб n= 260	р-стойност
Отговор (95% доверителен интервал)			
Цитогенетичен отговор			
за 12 месеца			
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)	—
за 24 месеца			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
за 36 месеца			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
за 48 месеца			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
за 60 месеца			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Голям молекулярен отговор^b			
12 месеца	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 месеца	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 месеца	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 месеца	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 месеца	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0.0021
Коефициент на риск (HR)			
за 12 месеца (99,99% CI)			
Време до cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Време до MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Продължителност на cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
за 24 месеца (95% CI)			
Време до cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Време до MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Продължителност на cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
за 36 месеца (95% CI)			
Време до cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Време до MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Продължителност на cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
за 48 месеца (95% CI)			
Време до cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Време до MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Продължителност на cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
за 60 месеца (95% CI)			
Време до cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Време до MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Продължителност на cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Потвърденият пълен цитогенетичен отговор (cCCyR) се определя като отговор, отчетен в два последователни момента (през интервал от най-малко 28 дни).

^б Пълният цитогенетичен отговор (CCyR) се базира на единична цитогенетична оценка на костен мозък.

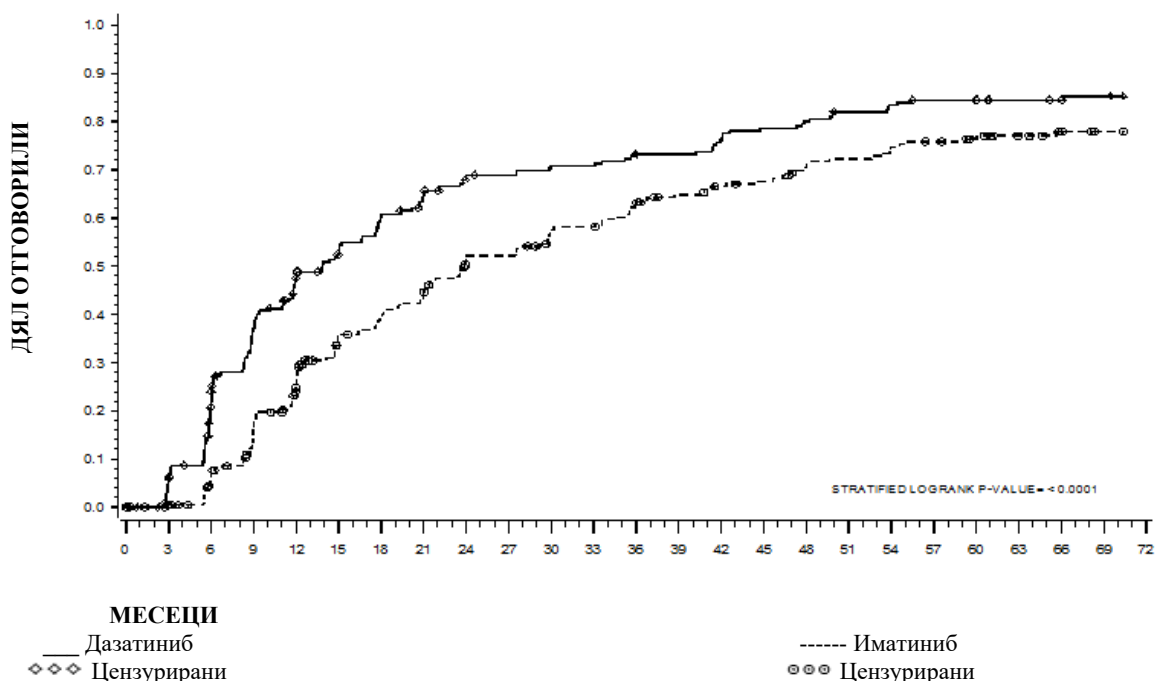
^в Големият молекулярен отговор (по всяко време) се определя като BCR-ABL съотношения $\leq 0,1\%$ чрез RQ-PCR в проби от периферна кръв, стандартизирани по Международната скала. Това са кумулативни честоти, представящи минимално проследяване за определената времева рамка.

* Коригирано за Hasford Score и посочената статистическа значимост при предварително определено номинално ниво на значимост
CI = доверителен интервал

След 60 месеца проследяване, медианата на времето до cCCyR е било 3,1 месеца в групата със SPRYCEL и 5,8 месеца в групата на иматиниб при пациенти с потвърден CCyR. Медианата на времето до MMR след 60 месеца проследяване е била 9,3 месеца в групата със SPRYCEL и 15,0 месеца в групата на иматиниб при пациенти с MMR. Тези резултати са в съответствие с наблюдаваните при 12, 24 и 36 месеца.

Времето до MMR е изобразено графично на Фигура 1. Времето до MMR е по-кратко при пациентите, лекувани с дазатиниб, в сравнение с тези, лекувани с иматиниб.

Фигура 1: Оценка по Kaplan-Meier на времето до голям молекулярен отговор (MMR)

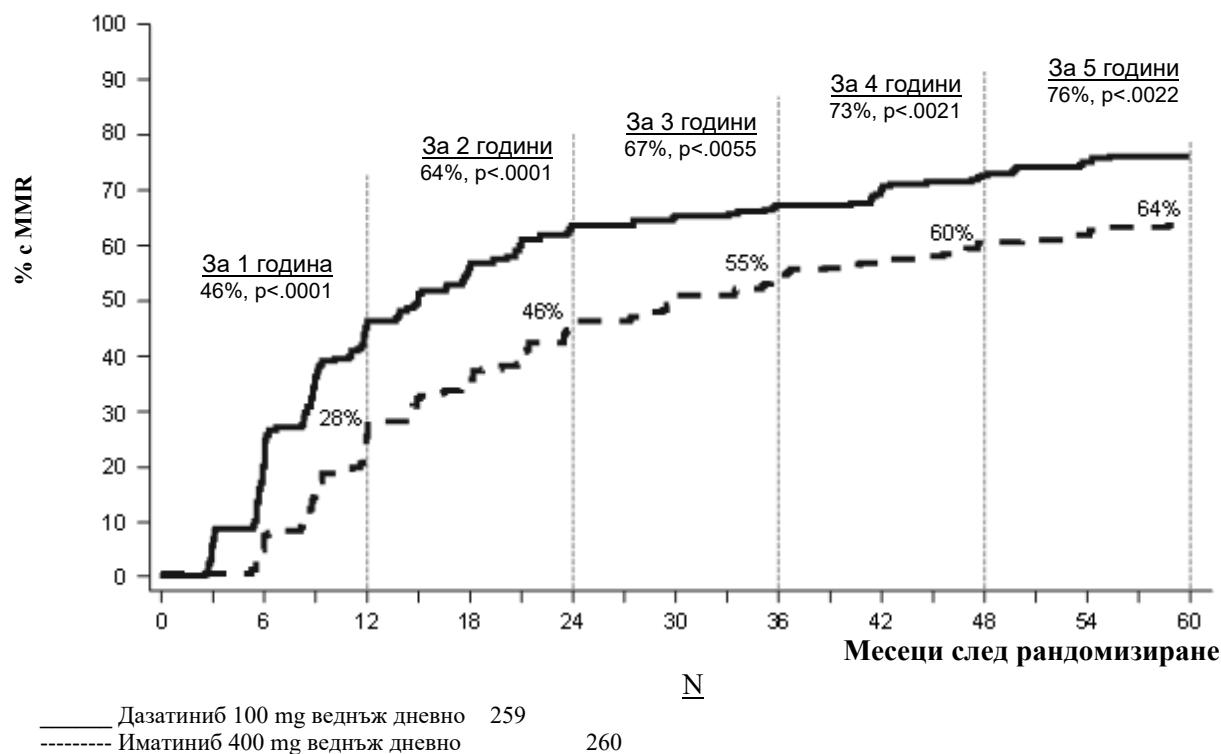


ГРУПА	# ОТГОВОРИЛИ / # РАНДОМИЗИРАНИ	КОЕФИЦИЕНТ НА РИСК
Дазатиниб	198/259	
Иматиниб	167/260	
Дазатиниб срещу иматиниб		1,54 (1,25 – 1,89)

Стойностите на cCCyR в групата на SPRYCEL и тази на иматиниб са били съответно, за 3 месеца (54% и 30%), 6 месеца (70% и 56%), 9 месеца (75% и 63%), 24 месеца (80% и 74%), 36 месеца (83% и 77%), 48 месеца (83% и 79%) и 60 месеца (83% и 79%) са отговаряли на първичната крайна точка. Стойностите на MMR в групата на лечение със SPRYCEL и групата на лечение с иматиниб, съответно за 3 месеца (8% и 0,4%), 6 месеца (27% и 8%), 9 месеца (39% и 18%), 12 месеца (46% и 28%), 24 месеца (64% и 46%), 36 месеца (67% и 55%), 48 месеца (73% и 60%) и 60 месеца (76% и 64%) също са отговаряли на първичната крайна точка.

Степента на MMR в конкретните времеви точки е изобразена графично на Фигура 2. Степента на MMR е по-висока при пациентите, лекувани с дазатиниб, в сравнение с тези, лекувани с иматиниб.

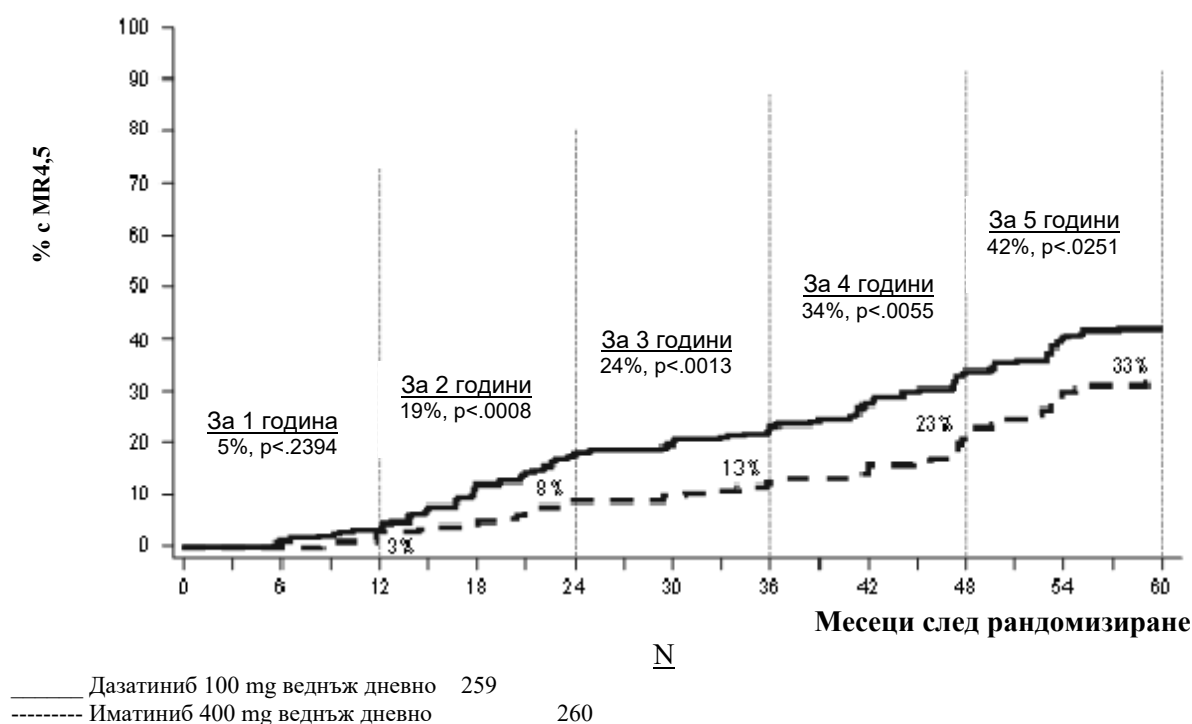
Фигура 2: Степени на MMR във времето – всички рандомизирани пациенти в проучване фаза III на новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза



Процентът пациенти, постигнали съотношение BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (4-log редукция) във всеки един момент, е бил по-висок в групата на лечение със SPRYCEL в сравнение с групата на лечение с иматиниб (54,1% срещу 45%). Процентът пациенти, постигнали съотношение BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (4,5-log редукция) във всеки един момент, е бил по-висок в групата на лечение със SPRYCEL в сравнение с групата на лечение с иматиниб (44% срещу 34%).

Степените на MR4,5 във времето са изобразени графично на Фигура 3. Степените на MR4,5 във времето са по-високи при пациенти, лекувани с дазатиниб, в сравнение с тези, лекувани с иматиниб.

Фигура 3: Степените на MR4,5 във времето - Всички рандомизирани пациенти в проучване фаза III на новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза.



Степента на MMR във всеки един момент във всяка една от рисковите групи, определен чрез Hasford скор, е била по-висока в групата на лечение със SPRYCEL в сравнение с групата на лечение с иматиниб (съответно нисък риск: 90% и 69%; междинен риск: 71% и 65%; висок риск: 67% и 54%).

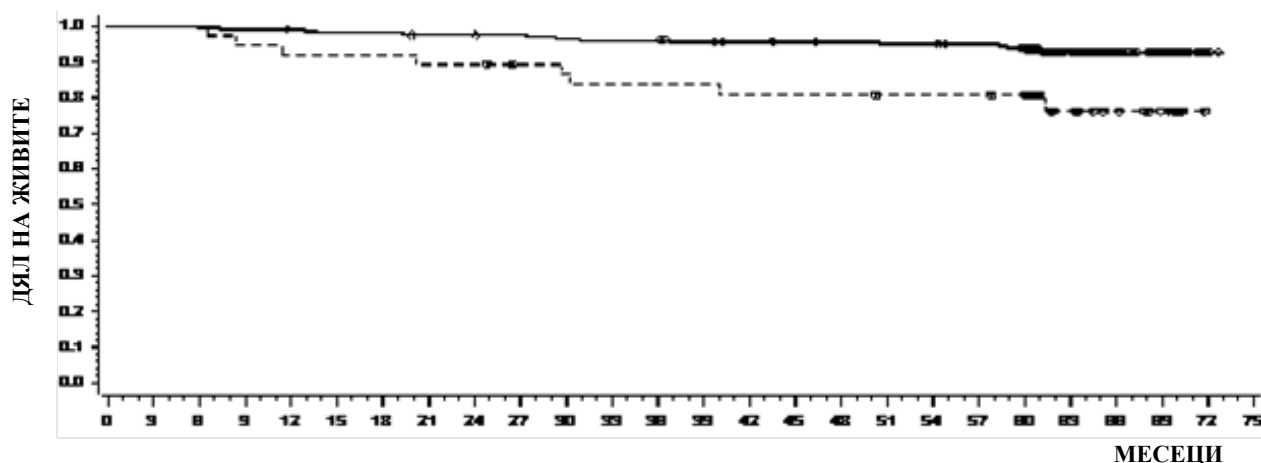
При допълнителен анализ, повече от лекуваните с дазатиниб пациенти (84%) са получили ранен молекулярен отговор (определен като BCR-ABL нива $\leq 10\%$ на 3-тия месец), в сравнение с пациентите лекувани с иматиниб (64%). Пациентите постигнали ранен молекулярен отговор са с по-нисък риск от трансформация, по-висока степен на преживяемост без прогресия (PFS) и по-висока степен на средна преживяемост (OS), както е представено в таблица 10.

Таблица 10: Пациенти на дазатиниб с BCR-ABL $\leq 10\%$ и $> 10\%$ на 3-тия месец

Дазатиниб N = 235	Пациенти с BCR-ABL $\leq 10\%$ на 3-тия месец	Пациенти с BCR-ABL $> 10\%$ на 3-тия месец
Брой пациенти (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Трансформация след 60 месеца, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Степен на PFS за 60 месеца (95% CI)	92,0% (89,6; 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Степен на OS за 60 месеца (95% CI)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

Степента на OS в конкретните времеви точки е изобразена графично на Фигура 4. Степента на OS е по-висока при пациенти, лекувани с дазатиниб, които са постигнали ниво на BCR-ABL $\leq 10\%$ на 3-тия месец, в сравнение с тези, които не са.

Фигура 4: Графика за обща преживяемост при дазатиниб според BCR-ABL нива ($\leq 10\%$ или $> 10\%$) на месец 3 в проучване фаза III при новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза



Пациенти в риск

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

— $\leq 10\%$
◆◆◆ Цензурирани

----- $>10\%$
●●● Цензурирани

ГРУПА	# СМЪРТНИ СЛУЧАИ / # Land Пациенти	МЕДИАНА (95% CI)	КОЕФИЦИЕНТ НА РИСК (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)	
$>10\%$	8/37	(. - .)	

0,29

(0,12 – 0,69)

Прогресията на заболяването е дефинирана като увеличение броя на белите кръвни клетки въпреки подходящото лечение, загуба на CHR, частичен CyR или CCyR, прогресия до напреднала или бластна фаза или смърт. Изчислената степен на PFS за 60 месеца е била 88,9% (CI: 84% - 92,4%) за групите на лечение с дазатиниб и иматиниб. След 60 месеца преминаване към напреднала или бластна фаза настъпва при по-малко пациенти на лечение с дазатиниб ($n=8$; 3%) в сравнение с пациентите, лекувани с иматиниб ($n=15$; 5,8%). Изчислените степени на преживяемост за период от 60 месеца за пациенти лекувани с дазатиниб и иматиниб, са били съответно 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) и 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Няма разлика в OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, $p=0,9800$) и PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, $p=0,9998$) между дазатиниб и иматиниб.

При пациентите, които съобщават за прогресия на заболяването или преустановяват лечението с дазатиниб или иматиниб, при наличие на кръвни проби, е изследван BCR-ABL. При двете рамена на лечение е наблюдавана сходна честота на мутации. Установените мутации в групата, лекувана с дазатиниб, са били T315I, F317I/L и V299L. Различен спектър от мутации е открит в групата, лекувана с иматиниб. Въз основа на *in vitro* данни дазатиниб не показва активност при T315I мутацията.

Хронична фаза на ХМЛ – резистентност или непоносимост към предишно лечение с иматиниб
Проведени са две клинични изпитвания при пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб; първичната крайна точка по отношение на ефикасността в тези изпитвания е бил големият цитогенетичен отговор (Major Cytogenetic Response (MCyR)):

Проучване 1

Отворено, рандомизирано, несравнително многоцентрово проучване, проведено при пациенти с неуспех при първоначалното лечение с 400 или 600 mg иматиниб. Пациентите са били рандомизирани (2:1) или да приемат дазатиниб (70 mg два пъти дневно) или иматиниб (400 mg два пъти дневно). Преминаване в рамото с алтернативно лечение е било позволено, в случай, че

пациентът показва данни за обостряне на заболяването или непоносимост, които не може да бъдат овладяни чрез промяна на дозата. Първичната крайна точка е била МСyR след 12 седмици. Получени са резултати от 150 пациенти: 101 са били рандомизирани да получават дазатиниб, а 49 иматиниб (всички резистентни към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до рандомизирането е било 64 месеца при групата на дазатиниб и 52 месеца при групата на иматиниб. Всички пациенти са били активно лекувани преди. Предшестващ пълен хематологичен отговор (CHR) към иматиниб е бил постигнат при 93% от цялата популация пациенти. Предшестващ МСyR към иматиниб е постигнат съответно при 28% и 29% от пациентите на лечение в дазатиниб и иматиниб рамената.

Медианата на продължителност на лечението е била 23 месеца за дазатиниб (44% от пациентите са лекувани > 24 месеца) и 3 месеца за иматиниб (10% от пациентите са лекувани > 24 месеца). Деветдесет и три процента от пациентите от дазатиниб рамото и 82% от пациентите в иматиниб рамото са постигнали CHR преди преминаването към другата схема на лечение.

На 3-я месец МСyR е наблюдавано по-често при схемата на лечение с дазатиниб (36%) в сравнение с тази на иматиниб (29%). За отбелязване е, че при 22% от пациентите в дазатиниб рамото е съобщено за пълен цитогенетичен отговор (CCyR) и само при 8% от пациентите в иматиниб рамото е докладвано пълен цитогенетичен отговор (CCyR). При по-продължително лечение и проследяване (средно 24 месеца) МСyR е постигнат при 53% от пациентите, лекувани със дазатиниб (CCyR при 44%), и 33% от пациентите, получаващи иматиниб (CCyR при 18%), преди преминаването към другата схема на лечение. При получаващите иматиниб 400 mg пациенти преди включване в проучването, МСyR е постигнат при 61% от пациентите в рамото със дазатиниб и при 50% в иматиниб рамото.

По метода на Kaplan-Meier процентът от пациенти, задържали МСyR за 1 година, е бил 92% (95% доверителен интервал [85%-100%]) за дазатиниб (CCyR 97%, 95% доверителен интервал [92%-100%]) и 74% (95% доверителен интервал: [49%-100%]) за иматиниб (CCyR 100%).

Процентът от пациенти, задържали МСyR за 18 месеца, е бил 90% (95% доверителен интервал: [82%-98%]) за дазатиниб (CCyR 94%, 95% доверителен интервал: [87%-100%]) и 74% (95% доверителен интервал [49%-100%]) за иматиниб (CCyR 100%).

По метода на Kaplan-Meier процентът от пациенти с преживяемост без обостряне (PFS) в продължение на 1 година е бил 91% (95% доверителен интервал: [85%-97%]) за дазатиниб и 73% (95% доверителен интервал: [54%-91%]) за иматиниб. Процентът от пациенти с преживяемост без обостряне (PFS) до 2 години е бил 86% (95% доверителен интервал: [78%-93%]) за дазатиниб и 65% (95% доверителен интервал: [43%-87%]) за иматиниб.

При общо 43% от пациентите в дазатиниб рамото и 82% от пациентите в иматиниб рамото е наблюдаван неуспех от лечението, определен като обостряне на заболяването или преминаване към другия схема на лечение (липса на отговор, непоносимост към изпитвания лекарствен продукт и т.н.).

Степента на голям молекулярен отговор (определен като BCR-ABL/контролни транскрипти $\leq 0.1\%$ чрез RQ-PCR в проби от периферна кръв) преди преминаване към другата схема на лечение е била 29% за дазатиниб и 12% за иматиниб.

Проучване 2

Отворено, многоцентрово проучване с едно рамо е проведено при пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб (т.е. пациенти, при които е наблюдавана значителна токсичност по време на лечението с иматиниб, което е попречило на по-нататъшното лечение). Общо 387 пациенти са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (288 резистентни и 99 с непоносимост). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е било 61 месеца. Повечето от пациентите (53%) са били преди това на лечение с иматиниб за повече от 3 години. Голяма част от пациентите с резистентност (72%) са приемали > 600 mg иматиниб. Освен иматиниб, 35% от пациентите са били преди това на цитотоксична химиотерапия, 65% са приемали преди това интерферон, а на 10% е била проведена трансплантация на стволови клетки. При 38% от пациентите са били налице предшестващи мутации, за които е известно, че

водят до резистентност към иматиниб. Медианата на продължителността на лечението с дазатиниб е била 24 месеца, като 51% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Резултатите по отношение на ефикасността са представени на Таблица 11. МСyR е постигнат при 55% от иматиниб-резистентните пациенти и 82% от пациентите с непоносимост към иматиниб. При минимум 24 месечно проследяване 21 от 240 пациенти, при които е постигнат МСyR са имали прогресия на заболяването и при тях не е постигната медианата на продължителност на МСyR.

По метода на Kaplan-Meier 95% (95% доверителен интервал: [92%-98%]) от пациентите са задържали МСyR за 1 година и 88% (95% доверителен интервал: [83%-93%]) са задържали МСyR за 2 години. Процентът от пациенти, задържали ССyR за 1 година, е 97% (95% доверителен интервал: [94%-99%]) и за 2 години е 90% (95% доверителен интервал: [86%-95%]). Четиридесет и два процента от иматиниб-резистентните пациенти без предшестваш МСyR към иматиниб (n= 188) са постигнали МСyR с дазатиниб. Установени са 45 различни BCR-ABL мутации при 38% от пациентите, включени в това изпитване. Пълен хематологичен отговор или МСyR е постигнат при пациенти с разнообразни BCR-ABL мутации, свързани с резистентност към иматиниб, освен T315I. Степените на МСyR след 2 години са подобни, независимо дали пациентите са имали в началото BCR-ABL мутация, P-loop мутация или са били без мутация (съответно 63%, 61% и 62%).

При иматиниб-резистентните пациенти степента на PFS е била 88% (95% доверителен интервал: [84%-92%]) на 1-та година и 75% (95% доверителен интервал: [69%-81%]) на 2-та година. При пациентите с непоносимост към иматиниб степента на PFS е била 98% (95% доверителен интервал [95%-100%]) на 1-та година и 94% (95% доверителен интервал: [88%-99%]) на 2-та година.

Степента на голям молекулярен отговор за 24 месеца е била 45% (35% за иматиниб-резистентни пациенти и 74% за пациентите с непоносимост към иматиниб).

Напреднала фаза на ХМЛ

Отворено, многоцентрово проучване с едно рамо е проведено при пациенти с непоносимост или резистентност към иматиниб. Общо 174 пациенти са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (161 резистентни и 13 с непоносимост). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е било 82 месеца. Медианата на продължителност на лечението с дазатиниб е била 14 месеца, като 31% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (оценен при 41 пациенти със ССyR) е 46% на 24-ия месец. Още резултати по отношение на ефикасността са представени на Таблица 11.

Миелоидна бластна фаза на ХМЛ

Отворено, многоцентрово проучване с едно рамо е проведено при пациенти с непоносимост или резистентност към иматиниб. Общо 109 пациенти са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (99 резистентни и 10 с непоносимост). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е било 48 месеца. Медианата на продължителност на лечението с дазатиниб е била 3,5 месеца, като 12% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (оценен при 19 пациенти със ССyR) е 68% на 24-ия месец. Още резултати по отношение на ефикасността са представени на Таблица 11.

Лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ

Отворено, многоцентрово проучване с едно рамо е проведено при пациенти с лимфоидна бластна фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, с непоносимост или резистентност към предшестващо лечение с иматиниб. Общо 48 пациенти с лимфоидна бластна фаза на ХМЛ са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (42 резистентни и 6 с непоносимост към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е било 28 месеца. Медианата на продължителност на лечението с дазатиниб е била 3 месеца, като 2% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (всички 22 лекувани пациенти със ССyR) е 50% на 24-ия месец. В допълнение, 46 пациенти с Ph+ ОЛЛ са приемали дазатиниб 70 mg два пъти дневно (44 резистентни и 2 с непоносимост към иматиниб). Медианата на времето от диагнозата до началото на лечението е било 18 месеца. Медианата на продължителност на

лечението с дазатиниб е била 3 месеца, като 7% от пациентите са лекувани > 24 месеца. Степента на голям молекулярен отговор (всички 25 лекувани пациенти със ССyR) е 52% на 24-ия месец. Още резултати по отношение на ефикасността са представени на Таблица 11. За отбелязване е, че големият хематологичен отговор (ГХО) е постигнат бързо (най-често в рамките на 35 дни от започване на приема на дазатиниб при пациентите с лимфоидна бластна ХМЛ и в рамките на 55 дни при пациентите с Ph+ ОЛЛ).

Таблица 11: Ефикасност на SPRYCEL при клинични изпитвания фаза II с едно рамо^a

	Хронична (n= 387)	Напреднала (n= 174)	Миелоидна бластна (n= 109)	Лимфоидна бластна (n= 48)	Ph+ ОЛЛ (n= 46)
Хематологичен отговор^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Продължителност на MaHR (%; по Kaplan-Meier)					
1 година	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 години	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Цитогенетичен отговор^b (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Преживяемост (%; по Kaplan-Meier)					
Без прогресия					
1 година	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 години	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Общо					
1 година	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 години	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Данните, описани в тази таблица, са от проучвания, при които началната доза е била 70 mg два пъти дневно. Вижте точка 4.2. за препоръчителната начална доза.

^a Цифрите с удебелен шрифт са резултатите за първичните крайни точки.

^b Критерии за хематологичен отговор (всички отговори са потвърдени след 4 седмици): Голям хематологичен отговор (MaHR) = пълен хематологичен отговор (CHR) + няма данни за левкемия (NEL).

CHR (хронична ХМЛ): WBC ≤ определената ULN, тромбоцити < 450 000/mm³, няма бласти или промиелоцити в периферната кръв, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, < 20% базофили в периферната кръв и без екстрамедуларно включване.

CHR (напреднала ХМЛ/Ph+ ОЛЛ): WBC ≤ определената ULN, ANC ≥ 1 000/mm³, тромбоцити ≥ 100 000/mm³, няма бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък ≤ 5%, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, < 20% базофили в периферната кръв и без екстрамедуларно включване.

NEL: същите критерии както за CHR, но ANC ≥ 500/mm³ и < 1 000/mm³, или тромбоцити ≥ 20 000/mm³ и ≤ 100 000/mm³.

^b Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0% Ph+ метафази) или частичен (> 0%-35%). MCyR (0%-35%) комбинира пълния и частичния отговор.

n/a = неприложимо; CI = доверителен интервал; ULN = горна граница на нормата

Резултатът при пациенти с трансплантация на костен мозък след лечение с дазатиниб не е бил напълно оценен.

Клинични изпитвания фаза III при пациенти с ХМЛ в хронична, напреднала или миелоидна бластна фаза, и Ph+ ОЛЛ, които имат резистентност или непоносимост към иматиниб

Две рандомизирани, отворени проучвания са били проведени за оценка ефикасността на дазатиниб, приложен ведъж дневно, в сравнение със дазатиниб, приложен два пъти дневно. Резултатите, описани по-долу, се базират на поне 2 години и 7 години проследяване след започване на лечението с дазатиниб.

Проучване 1

В изпитването при хронична фаза на ХМЛ, първичната крайна точка е била MCyR при иматиниб-резистентни пациенти. Основната вторична крайна точка е била MCyR по обща

дневна доза при иматиниб-резистентни пациенти. Други вторични крайни точки са били продължителност на МСyR, ПБП и обща преживяемост. Общо 670 пациенти, от които 497 са били иматиниб-резистентни, са били рандомизирани към дазатиниб в групи 100 mg веднъж дневно, 140 mg веднъж дневно, 50 mg два пъти дневно или 70 mg два пъти дневно. Медианата на продължителност на лечението за всички пациенти, които все още са били на лечение с поне 5-годишно проследяване (n= 205) е била 59 месеца (граница 28-66 месеца). Медианата на продължителност на лечението за всички пациенти при 7-годишно проследяване е била 29,8 месеца (граница < 1-92,9 месеца).

Ефикасност е била постигната във всички групи, лекувани с дазатиниб, със схема веднъж дневно, показващи сравнима ефикасност (не по-малка) в сравнение със схемата два пъти дневно по отношение на първичната крайна точка за ефикасност (разлика в МСyR 1,9%; 95% доверителен интервал [-6,8% - 10,6%]); схемата 100 mg веднъж дневно обаче е показала по-добра безопасност и поносимост. Резултатите за ефикасност са представени в таблици 12 и 13.

Таблица 12: Ефикасност на SPRYCEL в проучване фаза III за оптимизиране на дозата: пациенти с ХМЛ в хронична фаза, с резистентност или непоносимост към иматиниб (2-годишни резултати)^a

Всички пациенти	n=167
Иматиниб-резистентни пациенти	n=124
Степен на хематологичения отговор^b (%) (95% CI)	
CHR	92% (86-95)
Цитогенетичен отговор^b (%) (95% CI)	
МСyR	
Всички пациенти	63% (56-71)
Иматиниб-резистентни пациенти	59% (50-68)
CCyR	
Всички пациенти	50% (42-58)
Иматиниб-резистентни пациенти	44% (35-53)
Голям молекулярен отговор при пациенти, постигащи CCyR^c (%) (95% CI)	
Всички пациенти	69% (58-79)
Иматиниб-резистентни пациенти	72% (58-83)

^a Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно.

^b Критерии за хематологичен отговор (всички отговори потвърдени след 4 седмици): Пълен хематологичен отговор (CHR) (хронична ХМЛ): WBC ≤ определени стойности за горна граница на нормата (ULN), тромбоцити <450 000/mm³, без бластни клетки или промиелоцити в периферната кръв, <5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, базофили в периферната кръв <20%, и без екстрамедуларно засягане.

^b Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0% Ph⁺ метафази) или частичен (>0%–35%). МСyR (0%–35%) комбинира пълен и частичен отговор.

^c Критерии за голям молекулярен отговор: определен като BCR-ABL/контролни транскрипти ≤ 0,1% чрез RQ-PCR в проби от периферна кръв.

Таблица 13: Дългосрочна ефикасност на SPRYCEL в проучване фаза III за оптимизиране на дозата: пациенти с ХМЛ в хронична фаза, с резистентност или непоносимост към иматиниб^a

	Минимален период на проследяване			
	1 година	2 години	5 години	7 години
Голям молекулярен отговор				
Всички пациенти	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Иматиниб-резистентни пациенти	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Пациенти с непоносимост към иматиниб	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Преживяемост без прогресия^b				
Всички пациенти	90% (86; 95)	80% (73; 87)	51% (41; 60)	42% (33; 51)
Иматиниб-резистентни пациенти	88% (82; 94)	77% (68; 85)	49% (39; 59)	39% (29; 49)
Пациенти с непоносимост към иматиниб	97% (92; 100)	87% (76; 99)	56% (37; 76)	51% (32; 67)
Обща преживяемост				
Всички пациенти	96% (93; 99)	91% (86; 96)	78% (72; 85)	65% (56; 72)
Иматиниб-резистентни пациенти	94% (90; 98)	89% (84; 95)	77% (69; 85)	63% (53; 71)
Пациенти с непоносимост към иматиниб	100% (100; 100)	95% (88; 100)	82% (70; 94)	70% (52; 82)

^a Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза 100 mg веднъж дневно.

^b Прогресията се дефинира като увеличаване броя на WBC, загуба на CHR или МСyR, увеличение с $\geq 30\%$ на Ph+ метафази, потвърдено AP/BP заболяване или смърт. PFS е анализирана на принципа intent-to-treat и пациентите са проследявани за събития, включително последваща терапия.

На база на оценки по Kaplan-Meier, дялът на пациентите, лекувани със дазатиниб 100 mg веднъж дневно, които поддържат МСyR за 18 месеца, е 93% (95% CI: [88%-98%]).

Ефикасността също е оценявана при пациенти, които са с непоносимост към иматиниб. При тази популация пациенти, които получават 100 mg веднъж дневно, МСyR е достигнат при 77%, и ССyR при 67%.

Проучване 2

В изпитване при напреднала фаза на ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, първичната крайна точка е била MaHR. Общо 611 пациенти са рандомизирани да приемат дазатиниб 140 mg веднъж дневно или 70 mg два пъти дневно. Медианата на продължителност на лечението е била около 6 месеца (от 0,03-31 месеца).

Схемата с еднократен дневен прием е показала сравнима ефикасност (не по-малка) със схемата с прием два пъти дневно по отношение на първичната крайна точка за ефикасност (разлика в MaHR 0,8%; 95% доверителен интервал [-7,1% - 8,7%]); схемата с прием на 140 mg веднъж дневно обаче е показала по-добра безопасност и поносимост.

Степените на повлияване са представени в Таблица 14.

Таблица 14: Ефикасност на SPRYCEL в проучване фаза III за оптимизиране на дозата: ХМЛ в напреднала фаза и Ph+ОЛЛ (2 -годишни резултати)^a

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

^a Резултати, съобщени при препоръчителна начална доза 140 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

^b Критерии за хематологичен отговор (всички отговори са потвърдени след 4 седмици): Голям хематологичен отговор (MaHR) = пълен хематологичен отговор (CHR) + няма данни за левкемия (NEL).

CHR: WBC ≤ определената ULN, ANC ≥ 1 000/mm³, тромбоцити ≥ 100 000/mm³, няма бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък ≤ 5%, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, < 20% базофили в периферната кръв и без екстрамедуларно включване.

NEL: същите критерии както за CHR, но ANC ≥ 500/mm³ и < 1 000/mm³, или тромбоцити ≥ 20 000/mm³ и ≤ 100 000/mm³.

^b MCyR комбинира пълния (0% Ph+ метафази) и частичния (> 0%-35%) отговор.

CI = доверителен интервал; ULN = горна граница на нормата.

При пациенти в напреднала фаза на ХМЛ, лекувани със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR и средната обща преживяемост не е била достигната и медианата на ПБП е била 25 месеца.

При пациенти с миелоидна бластна фаза на ХМЛ, лекувани със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR е била 8 месеца, медианата на ПБП е била 4 месеца; медианата на обща преживяемост е била 8 месеца. При пациенти с лимфоидна бластна фаза на ХМЛ, лекувани със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителност на MaHR е била 5 месеца, медианата на ПБП е била 5 месеца и медианата на обща преживяемост е била 11 месеца.

При пациенти с Ph+ОЛЛ, лекувани със 140 mg веднъж дневно, медианата на продължителността на MaHR е била съответно 5 месеца, медианата на ПБП е била 4 месеца и медианата на обща преживяемост е била 7 месеца.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ХМЛ

От 130 пациенти с ХМЛ в хронична фаза (CML-CP), лекувани в две педиатрични проучвания, нерандомизирано отворено проучване фаза 1 с вариращи дози и нерандомизирано отворено проучване фаза 2, 84 пациенти (изцяло от проучване фаза 2) са новодиагностицирани с CML-CP и 46 пациенти (17 от проучване фаза 1 и 29 от проучване фаза 2) са с резистентност или непоносимост към предходна терапия с иматиниб. Деведесет и седем от 130-те педиатрични пациенти с CML-CP са лекувани със SPRYCEL таблетки 60 mg/m² веднъж дневно (при максимална доза 100 mg веднъж дневно при пациенти голяма телесна повърхност (BSA)). Пациентите са лекувани до прогресия на заболяването или до непоносима токсичност.

Основните крайни точки за ефикасност са: пълен цитогенетичен отговор (CCyR), голям цитогенетичен отговор (MCyR) и голям молекулярен отговор (MMR). Резултатите са представени на Таблица 15.

Таблица 15: Efficacy of SPRYCEL in paediatric patients with CML-CP
Cumulative response over time by minimum follow-up period

	3 месеца	6 месеца	12 месеца	24 месеца
CCyR (95% CI)				
Новодиагностицирани (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)
Предходна терапия с иматиниб (N = 46) ^b	45,7% (30,9 61,0)	71,7% (56,5 84,0)	78,3% (63,6 89,1)	82,6% (68,6 92,2)
MCyR (95% CI)				
Новодиагностицирани (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)
Предходна терапия с иматиниб (N = 46) ^b	60,9% (45,4 74,9)	82,6% (68,6 92,2)	89,1% (76,4 96,4)	89,1% (76,4 96,4)
MMR (95% CI)				
Новодиагностицирани (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)
Предходна терапия с иматиниб (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 Педиатрични пациенти с новодиагностицирана CML-CP от проуване фаза 2, приемащи перорално таблетна форма

^b CML-CP пациенти от педиатричните проучвания фаза 1 и 2 с резистентност или непоносимост към иматиниб, приемащи перорално таблетна форма

В педиатричното проучване фаза 1, след минимално проследяване от 7 години, от 17-те пациенти с CML-CP с резистентност или непоносимост към иматиниб, медианата на продължителността на PFS е 53,6 месеца, а степента на OS е 82,4%.

В педиатричното проучване фаза 2, при пациенти, приемащи таблетната форма, очакваният PFS от 24 месеца сред 51 пациенти с новодиагностицирана CML-CP е 94,0% (82,6, 98,0) и 81,7% (61,4, 92,0) сред 29-те CML-CP пациенти с резистентност/непоносимост към иматиниб. След проследяване от 24 месеца, OS при новодиагностицирани пациенти е 100% и 96,6% при пациентите с резистентност/непоносимост към иматиниб.

В педиатрично проучване фаза 2, 1 новодиагностициран пациент и 2 пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб са прогресирали до ХМЛ в бластна фаза.

На 33 новодиагностицирани педиатрични пациенти с CML-CP е прилаган SPRYCEL прах за перорална суспензия в доза 72 mg/m². Тази доза предоставя 30% по-ниска експозиция в сравнение с препоръчителната доза (вж. точка 5.2). При тези пациенти, CCyR и MMR са CCyR: 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] и MMR: 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] на месец 12.

От лекуваните с дазатиниб педиатрични пациенти с CML-CP с предишна експозиция на иматиниб, на края на терапията са установени следните мутации: T315A, E255K и F317L. Обаче, преди започване на терапията също са установени E255K и F317L. Не са установени мутации на края на терапията при новодиагностицирани пациенти с CML-CP.

Педиатрични пациенти с ОЛЛ

Ефикасността на SPRYCEL в комбинация с химиотерапия е оценена в основно проучване при педиатрични пациенти на възраст над една година с новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ.

В това многоцентрово проучване с историческа контрола фаза 2 с дазатиниб, добавен към стандартна химиотерапия, 106 педиатрични пациенти с новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ, от които 104 с потвърдена Ph+ ОЛЛ, са получавали дазатиниб при дневна доза 60 mg/m² по схема на прилагане без прекъсване до 24 месеца в комбинация с химиотерапия. Осемдесет и двама пациенти са получавали само дазатиниб таблетки, 24 пациенти са получавали поне веднъж прах за перорална суспензия, 8 от които са получавали само прах за перорална суспензия. Основната схема на прилагане на химиотерапия е била същата, която е използвана в проучването AIEOP-BFM ALL 2000 (химиотерапевтичен стандартен протокол за полихимиотерапия). Основната крайна точка за ефикасност е била 3-годишна преживяемост без събития (EFS), която е била 65,5% (55,5, 73,7).

Честотата на пациентите, негативни за минимално остатъчно заболяване (MRD), оценена чрез пренареждане на Ig/TCR, е 71,7% в края на консолидацията при всички лекувани пациенти. Когато тази честота се основава на 85 пациенти с оценени Ig/TCR показатели, се изчислява на 89,4%. Честотата на пациентите, негативни за MRD в края на индукцията и консолидацията, измерено чрез поточна цитометрия, е съответно 66,0% и 84,0%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на дазатиниб е оценена при 229 възрастни здрави индивиди и при 84 пациенти.

Абсорбция

Дазатиниб се абсорбира бързо при пациентите след перорално приложение, с пикови плазмени концентрации между 0,5-3 часа. След перорално приложение, повишението на средната експозиция (AUC_t) е приблизително пропорционално на повишението на дозата при дози, вариращи от 25 mg до 120 mg два пъти дневно. Средният терминален полуживот на дазатиниб при пациентите е приблизително 5-6 часа.

Данните, получени от здравите индивиди, приемали единична доза 100 mg дазатиниб 30 минути след богата на мазнини храна, показват 14% повишение на средната AUC на дазатиниб. Приемът на нискомаслена храна 30 минути преди дазатиниб води до 21% повишение на средната AUC на дазатиниб. Наблюдаваните ефекти на храната не водят до клинично значими промени в експозицията. Вариабилността на експозицията на дазатиниб е по-висока след прием на гладно (47% CV) в сравнение с прием след храна с ниско съдържание на мазнини (39% CV) и храна с високо съдържание на мазнини (32% CV).

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на пациентите, се установява че вариабилността на експозицията на дазатиниб се дължи главно на вариабилност в бионаличността при различни условия (44% CV) и в по-малка степен на вариабилност в бионаличността и клирънса между различните пациенти (съответно 30% и 32% CV). Не се очаква случайната вариабилност на експозицията при различни условия да повлияе на кумулативната експозиция и ефикасността или безопасността.

Разпределение

При пациентите, дазатиниб има голям привиден обем на разпределение (2 505 l), коефициент на вариация (CV% 93%) което предполага, че лекарственият продукт се разпределя в значителна степен в извънсъдовото пространство. При клинично значими концентрации на дазатиниб,

свързването с плазмените протеини е приблизително 96%, определено въз основа на *in vitro* експерименталните проучвания.

Метаболизъм

При хората дазатиниб се метаболизира екстензивно, като при образуването на метаболитите вземат участие множество ензими. При здрави индивиди, приемали 100 mg [^{14}C]-белязан дазатиниб, непромененият дазатиниб представлява 29% от радиоактивността в плазмата. Плазмената концентрация и измерената *in vitro* активност показват, че метаболитите на дазатиниб обикновено не играят голяма роля в наблюдаваната фармакология на продукта. CYP3A4 е основният ензим, отговорен за метаболизма на дазатиниб.

Елиминиране

Средният терминален полуживот на дазатиниб е от 3 до 5 часа. Средният привиден перорален клирънс е 363,8 l/hr (CV% 81,3%).

Елиминирането се осъществява предимно чрез фецеса, главно под формата на метаболити. След приложението на единична перорална доза [^{14}C]-белязан дазатиниб, приблизително 89% от дозата се елиминира в рамките на 10 дни, като 4% и 85% от радиоактивността се открива съответно в урината и фецеса. Непромененият дазатиниб възлиза на 0,1% и 19% от дозата съответно в урината и фецеса, като останалата част от дозата е под формата на метаболити.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Ефектът от чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на единична доза дазатиниб е оценен при 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане, които получават доза 50 mg, и при 5-ма пациенти с тежко чернодробно увреждане, които получават доза 20 mg, сравнени със здрави доброволци, които получават доза 70 mg дазатиниб. Средните $C_{\max}$ и AUC на дазатиниб за доза 70 mg са намалени съответно с 47% и 8% при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. При пациенти с тежко чернодробно нарушение средните $C_{\max}$ и AUC за доза 70 mg са намалени съответно с 43% и 28% в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

Дазатиниб и неговите метаболити се екскретират минимално чрез бъбреците.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на дазатиниб е оценена при 104 педиатрични пациенти с левкемия и солидни тумори (72 са приемали таблетната форма, а 32 прах за перорална суспензия).

При педиатрично фармакокинетично проучване коригираната спрямо дозата експозиция на дазатиниб (C_{avg} , C_{min} и C_{max}) изглежда подобна при 21 пациенти с CP-CML и 16 пациенти с Ph+ ОЛЛ.

В проучване за биоеквивалентност оценяващо праха за перорална суспензия към референтната таблетна форма при 77 възрастни пациенти показва, че експозицията на праха за перорална суспензия е 19% по-малка от референтната таблетна форма. Данните за концентрация при 32 педиатрични пациенти лекувани с прах за перорална суспензия в доза 72 mg/m² е обобщена с данните за таблетната форма за популационен фармакокинетичен анализ (РРК), който показва че експозицията при праха за перорална суспензия (измерен като средна концентрация по време в равновесно състояние [C_{avgss}]) при 72 mg/m² е приблизително 30% по-ниска от тази при таблетната форма в доза 60 mg/m². Симулация, базирана на РРК модел, предвижда че препоръчителните дози, диференцирани по телесно тегло, описани за таблетката в точка 4.2, се очаква да предоставят подобна експозиция на таблетна доза от 60 mg/m². Тези данни трябва да се имат предвид в случай на преминаване от таблетна форма към прах за перорална суспензия или обратното.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничният профил на безопасност на дазатиниб е оценен в батерия от *in vitro* и *in vivo* тестове при мишки, плъхове, маймуни и зайци.

Първичните токсични ефекти се наблюдават от страна на стомашно-чревната, хематопоеичната и лимфната системи. Стомашно-чревната токсичност е дозолимитираща при плъхове и маймуни, като тънките черва представляват постоянен прицелен орган. При плъхове, минимално до леко понижение на еритроцитните параметри е било придружено с костномозъчни промени; подобни промени са наблюдавани при маймуни, при по-ниска честота. Лимфоидната токсичност при плъхове се състои от лимфоидно изчерпване на лимфните възли, слезката и тимуса, както и намаляване на теглото на лимфоидните органи. Промените от страна на стомашно-чревната, хемопоеичната и лимфната система са обратими след преустановяване на лечението.

Бъбречните промени при маймуни, третирани до 9 месеца, се ограничават до повишаване на основната бъбречна минерализация. Кожни кръвоизливи са наблюдавани по време на проучване за остра токсичност при маймуни, с единична перорална доза, и не са наблюдавани при проучвания с многократно приложение, както при маймуните, така и при плъховете. При плъхове, дазатиниб инхибира агрегацията на тромбоцитите *in vitro* и удължава времето на епидермално кръвене *in vivo*, но не води до появата на спонтанна хеморагия.

In vitro активността на дазатиниб при изпитване върху hERG и влакната на Purkinje, предполага потенциална възможност за удължаване на камерната реполяризация на сърцето (QT интервал). Въпреки това, при едно *in vivo* проучване с единична доза при маймуни, не са наблюдавани промени в QT интервала или формата на ЕКГ вълните.

Дазатиниб не е мутагенен при *in vitro* тестове с бактериални клетки (тест на Ames) и не е показал генотоксичност при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове. Дазатиниб е кластогенен *in vitro* при делящи се овариални клетки от китайски хамстер (CHO).

Дазатиниб не повлиява фертилитета при мъжките или женските животни при конвенционално проучване по отношение на фертилитета и ранната ембриогенеза при плъхове, но индуцира леталитет на ембриона при дози, които се доближават до клиничната експозиция при хора. При проучвания за ембриофеталното развитие, дазатиниб също води до леталитет на ембриона, свързан с намаление на броя на малките при плъхове, както и изменения на скелета на фетуса, както при плъхове, така и при зайци. Тези ефекти настъпват при дози, които не водят до токсичност за майката, което показва, че дазатиниб притежава селективна токсичност по отношение на репродукцията от имплантирането до завършване на органогенезата.

При мишки, дазатиниб предизвиква имunosупресия, която е дозозависима и се овладява ефективно чрез намаляване на дозата и/или промени в схемата на прилагане. Дазатиниб е показал фототоксичен потенциал при *in vitro* тест за фототоксичност с поглъщане на неутрално червено, с миши фибробласти. Счита се, че дазатиниб не е фототоксичен *in vivo* след еднократно перорално приложение при женски голи мишки при експозиции до 3 пъти по-високи от експозицията при хора след прилагане на препоръчителната терапевтичната доза (въз основа на AUC).

В двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове са прилагани перорални дози дазатиниб от 0,3, 1, и 3 mg/kg/ден. Най-високата доза води до ниво на плазмена експозиция (AUC) общо взето еквивалентно на тази при човек, която би се получила в препоръчителния интервал на началните дози от 100 mg до 140 mg на ден. Забелязва се статистически значимо увеличение в общата честота на сквамозоклетъчен карцином и папиломи на матката и маточната шийка при женски екземпляри, на които са прилагани високи дози. При мъжки екземпляри, на които са прилагани ниски дози се наблюдава повишаване честотата на аденом

на простатата. Не е известна приложимостта на находките от проучването за канцерогенност при плъхове за хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза

Кармелоза натрий

Симетикон емулсия

състояща се от:

симетикон,
полиетилен гликол сорбитан тристеарат,
полиетоксилат стеарат,
глицериди,
метилцелулоза,
ксантанова гума,
бензоена киселина,
сорбинова киселина,
сярна киселина.

Винена киселина

Тринатриев цитрат, безводен

Натриев бензоат (E211)

колоиден силициев диоксид, хидрофобен

Смесен плодов аромат [съдържащ бензилов алкохол, серен диоксид (E220)]

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Неотворена бутилка

3 години

След приготвяне

Пероралната суспензия е стабилна 60 дни. Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Приготвената перорална суспензия, смесена с мляко, йогурт, ябълков сок или ябълково пюре може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска за до 1 час.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

За условията на съхранение след приготвяне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка с обем 120-ml от полиетилен с висока плътност, с полипропиленова защитена от деца запушалка, която съдържа 33 g прах за перорална суспензия.

Съдържание на опаковката: 1 бутилка

Всяка опаковка съдържа също адаптор за гърлото на бутилката от полиетилен с ниска плътност и 12-ml дозираща спринцовка за перорални форми (полипропиленово тяло на спринцовката с бутало на спринцовката от полиетилен с висока плътност) в запечатан пластмасов сак.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

SPRYCEL прах за перорална суспензия трябва да се приготви от фармацевт или квалифициран медицински специалист преди да се отпусне на пациента. Прахът за перорална суспензия се състои от прахообразна смес на активното вещество и помощни вещества, поставен в бутилка за приготвяне. След приготвяне, бутилката съдържа 99 ml перорална суспензия, от които 90 ml са предназначени за дозиране и приложение.

Препоръчва се използването на латексови или нитрилни ръкавици при работа с прах, който може непреднамерено да бъде изсипан от бутилката, за правилно изхвърляне и за да сведе до минимум риска от експозиция на кожата.

Инструкции за приготвяне на прах за перорална суспензия

SPRYCEL прах за перорална суспензия трябва да се приготви както следва:

Забележка: Ако трябва да пригответе повече от една бутилка, пригответе ги една по една.

Измийте си ръцете преди да започнете приготвянето. Тази процедура трябва да се извършва на чиста повърхност.

Стъпка 1: Потупайте дъното на всяка бутилка (съдържаща 33 g SPRYCEL прах за перорална суспензия) внимателно за да се освободи праха. Отстранете защитената от деца запушалка и запечатващото фолио. Добавете 77,0 ml пречистена вода наведнъж в бутилката и затворете плътно с капачката.

Стъпка 2: Веднага обърнете бутилката и разклатете енергично за не по-малко от 60 секунди, за да се получи еднородна суспензия. Ако все още има видими бучки, продължете разклащането, докато не се виждат повече бучки. При приготвяне по този начин се получават 90 ml (обем за прилагане) 10 mg/ml SPRYCEL перорална суспензия.

Стъпка 3: Отстранете запушалката, вкарайте адаптора в гърлото на бутилката и затворете бутилката плътно със защитената от деца запушалка.

Стъпка 4: Напишете на етикета на бутилката датата на изтичане на срока на годност на приготвената перорална суспензия (датата на изтичане на срока на годност на приготвената перорална суспензия е 60 дни от датата на приготвяне).

Стъпка 5: Отпуснете бутилката с поставен адаптор, листовка за пациента и дозираща спринцовка за перорални форми в оригиналната картонена опаковка на пациента или грижещия се за болния. Напомнете на пациента или грижещия се за болния да разклаща енергично бутилката преди всяко прилагане.

Инструкции за приложение на пациента

- Приемайте SPRYCEL перорална суспензия на гладно или след храна.
- Мийте ръцете си преди и след всяка употреба.
- Съхранявайте приготвената перорална суспензия в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
- Прегледайте пълната предписана доза и определете колко милилитра са необходими.
- Ако необходимото количество е по-голямо от 11 ml, то трябва да се раздели на две дози, както е показано в Таблица 16.

Таблица 16: Как да се раздели дозата перорална суспензия, която е по-голяма от 11 ml

Пълна предписана доза (ml)	Първа доза (ml)	Втора доза (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Преди да пригответе доза SPRYCEL перорална суспензия за приложение на пациент, подгответе следните материали:

- Хартиена кърпа
- 1 бурилка SPRYCEL перорална суспензия, съдържаща бяла до матово жълта суспензия.
- 12-ml перорална спринцовка предоставена с бутилката.
- Малък контейнер с вода за изплакване на спринцовката.



Внимателно пригответе SPRYCEL перорална суспензия за приложение, отмерете дозата и напълнете спринцовката по този начин:

1. Разбъркайте SPRYCEL перорална суспензия в затворената бутилка като разклатите за 30 секунди.

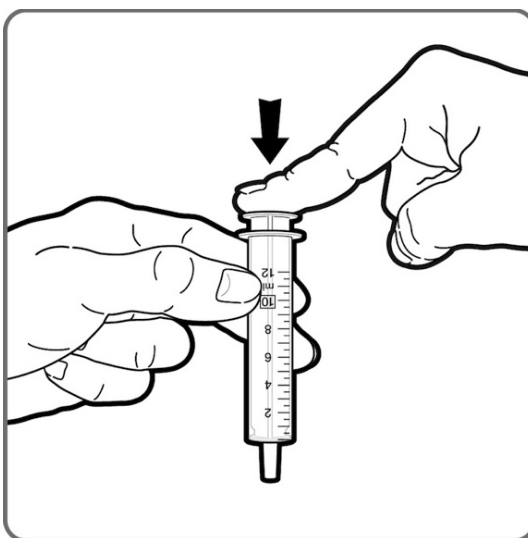
- Разклатете добре преди всяка употреба.



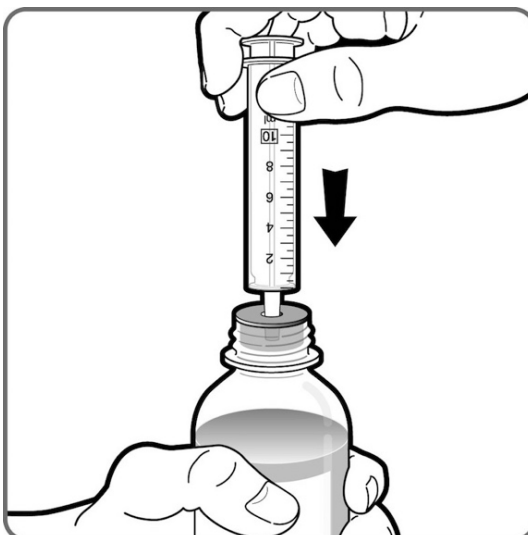
2. Отстранете капачката от бутилката. Уверете се че адапторът, предоставен с бутилката за поставяне на спринцовката плътно пасва в бутилката.



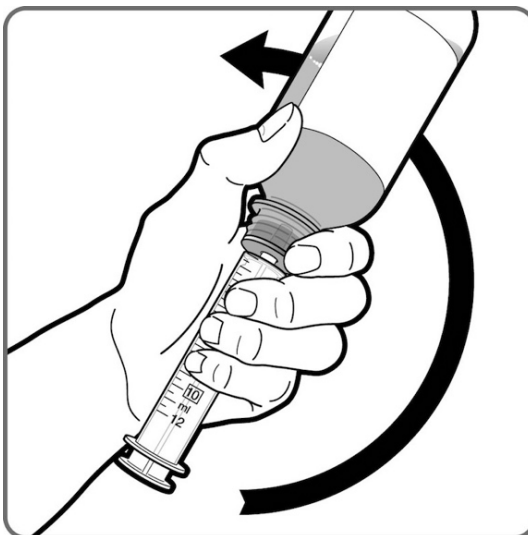
3. Погледнете означенията отстрани на спринцовката за да видите до къде да я напълните преди за започнете. Обърнете внимание че означенията на спринцовката са в ml. Намерете означението което отговаря на дозата, предписана от Вашия лекар. Преди всяка употреба, се уверете, че буталото на спринцовката е натиснато до край.



4. Като държите бутилката вертикално, вкарайте върха на спринцовката плътно в адаптора на бутилката.

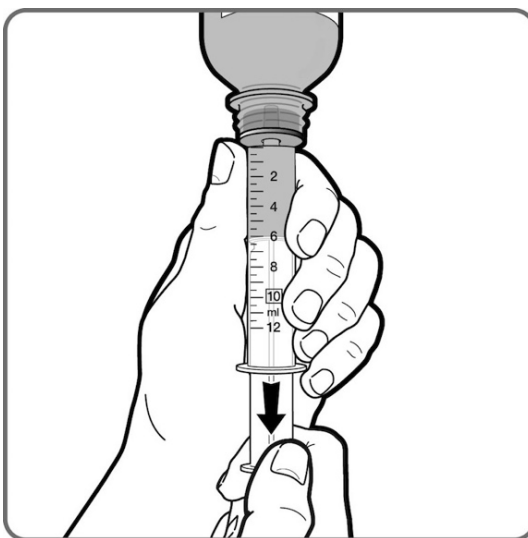


5. Като придържате върха на спринцовката в бутилката, завъртете бутилката със спринцовката с главата надолу.

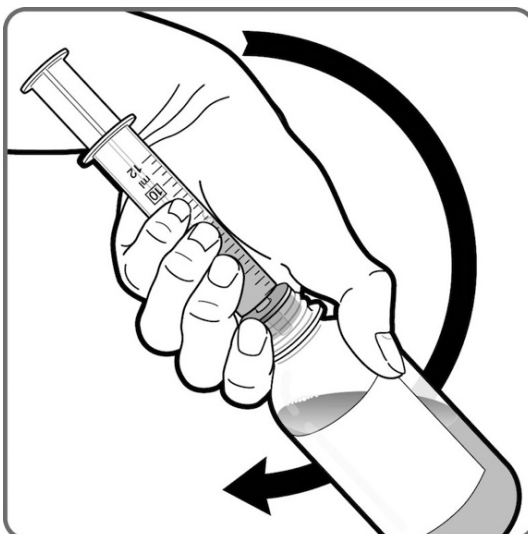


6. Бавно изтеглете предписаното количество SPRYCEL преорална суспензия чрез издърпване на буталото на спринцовката докато достигнете означението на предписаната доза.

- Дръжте буталото, за да не се движи. Възможно е да има вакуум, който да дърпа буталото обратно в спринцовката.
- Ако няма достатъчно количество в бутилката, използвайте втора бутилка, за да достигнете до предписаната доза. Уверете се, че втората бутилка е добре разклатена преди употреба.



7. Като държите здраво върха на спринцовката в бутилката, изправете бутилката със спринцовката отново нагоре.



8. Извадете спринцовката от бутилката като внимавате да не натиснете буталото.



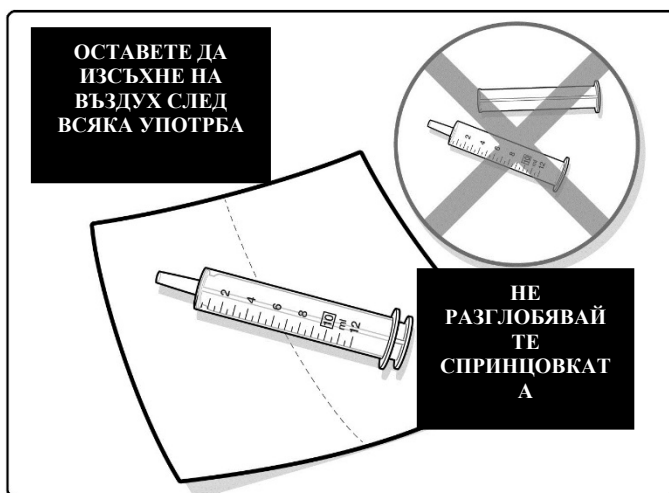
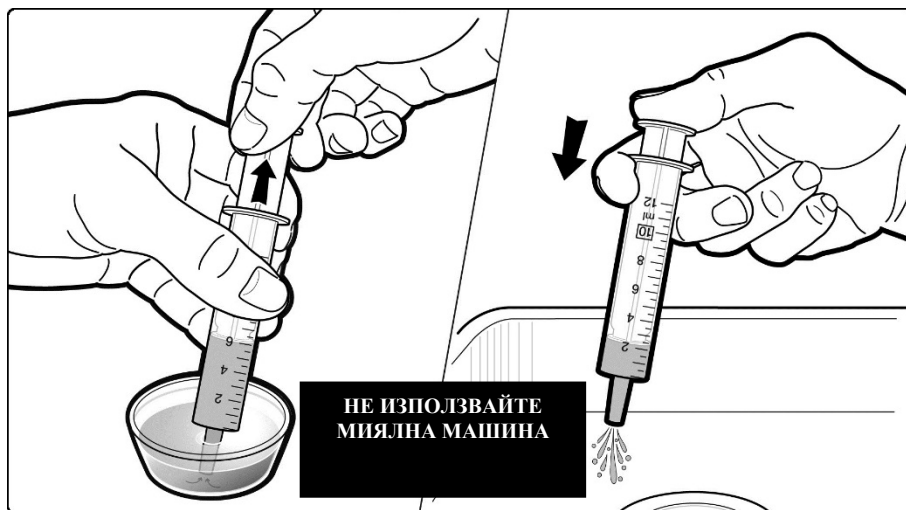
9. Пациентът трябва да е в изправена позиция и поставете върха на спринцовката в устата му, между ъгъла на устата и езика. Бавно натиснете буталото докато цялата доза е приложена.

- Проверете, за да се уверите, че пациентът е глътнал цялата доза.
- Ако е необходима втора доза, за да се достигне до цялата предписана доза, повторете стъпките от 3 до 10.
- Поставете капачката обратно на бутилката и затворете плътно. Съхранявайте бутилката изправена.



10. Измийте спринцовката отвътре и отвън с вода и оставете да изсъхне на въздух след всяка употреба за да я използвате на следващия ден.

- **Не мийте в миялна машина.**
- **Не разглобявайте спринцовката за да не я повредите.**



11. Вижте листовката (вижте точка 5 „Как да съхранявате SPRYCEL“) за инструкции относно изхвърляне на останало неизползвано лекарство, спринцовка и бутилка.

След като се приготви, преоралната суспензия трябва да се прилага само с дозиращата спринцовка за перорални форми, предоставена с всяка опаковка. Вижте листовката за подробности инструкции за употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/363/016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 ноември 2006 г.

Дата на последно подновяване: 15 юли 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(и) за освобождаване на партидите

SPRYCEL 20 mg филмирани таблетки
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

Отпечатаната листовка за опаковката на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

SPRYCEL 10 mg/ml прах за перорална суспензия
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15 Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

■ Периодични актуализирани доклади за безопасност(ПАДБ)

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

■ План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА
ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКА С БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 20 mg филмирани таблетки
дазатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg дазатиниб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза монохидрат.
Прочетете листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/363/004 - 56 филмирани таблетки (блистери)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 филмирани таблетки (еднодозови блистери)
EU/1/06/363/001 - 60 филмирани таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Картонена кутия:
sprycel 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Картонена кутия:
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Картонена кутия:
PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 20 mg таблетки
дазатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

календарна опаковка:

понеделник
вторник
сряда
четвъртък
петък
събота
неделя

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА
ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКА С БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 50 mg филмирани таблетки
дазатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg дазатиниб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза монохидрат.
Прочетете листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/363/005 - 56 филмирани таблетки (блистери)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 филмирани таблетки (еднодозови блистери)
EU/1/06/363/002 - 60 филмирани таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Картонена кутия:
sprycel 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Картонена кутия:
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Картонена кутия:
PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 50 mg таблетки
дазатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

календарна опаковка:

понеделник
вторник
сряда
четвъртък
петък
събота
неделя

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА
ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКА С БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 70 mg филмирани таблетки
дазатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 70 mg дазатиниб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза монохидрат.
Прочетете листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/363/006 - 56 филмирани таблетки (блистери)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 филмирани таблетки (еднодозови блистери)
EU/1/06/363/003 - 60 филмирани таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Картонена кутия:
sprycel 70 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Картонена кутия:
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Картонена кутия:
PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 70 mg таблетки
дазатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

календарна опаковка:

понеделник
вторник
сряда
четвъртък
петък
събота
неделя

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА
ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКА С БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 80 mg филмирани таблетки
дазатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg дазатиниб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза монохидрат.
Прочетете листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 x 1 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 филмирани таблетки (еднодозови блистери)
EU/1/06/363/012 - 30 филмирани таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Картонена кутия:
sprycel 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Картонена кутия:
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Картонена кутия:
PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 80 mg таблетки
дазатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА
ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКА С БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 100 mg филмирани таблетки
дазатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg дазатиниб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза монохидрат.
Прочетете листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 x 1 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 филмирани таблетки (еднодозови блистери)
EU/1/06/363/010 - 30 филмирани таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Картонена кутия:
sprycel 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Картонена кутия:
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Картонена кутия:
PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 100 mg таблетки
дазатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА
ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКА С БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 140 mg филмирани таблетки
дазатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 140 mg дазатиниб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза монохидрат.
Прочетете листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 x 1 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 филмирани таблетки (еднодозови блистери)
EU/1/06/363/014 - 30 филмирани таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Картонена кутия:
sprycel 140 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Картонена кутия:
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Картонена кутия:
PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 140 mg таблетки
дазатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА
ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPRYCEL 10 mg/ml прах за перорална суспензия
дазатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една бутилка прах за перорална суспензия съдържа 990 mg дазатиниб (като монохидрат).
След приготвяне, една бутилка съдържа 99 ml перорална суспензия. Всеки ml перорална
суспензия съдържа 10 mg дазатиниб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа захароза, натрий, натриев бензоат, бензоена киселина, бензилов
алкохол и серен диоксид (E220).

Прочетете листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорална суспензия

Картонена кутия:

1 бутилка, съдържаща 33 g прах

1 адаптор за бутилка

1 спринцовка за перорални форми

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорална употреба след приготвяне.

Разклатете бутилката добре преди всяка употреба.

Използвайте спринцовка за перорални форми, включена в опаковката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Прах: Да се съхранява под 25°C.

След приготвяне: Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Изхвърлете неизползваната суспензия 60 дни след приготвяне.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/363/016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Картонена кутия:
sprycel 10 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Картонена кутия:
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Картонена кутия:

PC

SN

NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

SPRYCEL 20 mg филмирани таблетки
SPRYCEL 50 mg филмирани таблетки
SPRYCEL 70 mg филмирани таблетки
SPRYCEL 80 mg филмирани таблетки
SPRYCEL 100 mg филмирани таблетки
SPRYCEL 140 mg филмирани таблетки
дазатиниб (dasatinib)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява SPRYCEL и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете SPRYCEL
3. Как да приемате SPRYCEL
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SPRYCEL
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SPRYCEL и за какво се използва

SPRYCEL съдържа активното вещество дазатиниб. Това лекарство е предназначено за лечение на хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) при възрастни, юноши и деца най-малко на 1 година. Левкемията представлява рак на белите кръвни клетки. Тези бели клетки обикновено помагат на организма да се бори с инфекцията. При хора с ХМЛ, белите кръвни клетки, наречени гранулоцити, започват неконтролирано да нарастват (да се размножават). SPRYCEL потиска растежа на тези левкемични клетки.

SPRYCEL се използва за лечение на положителна за Филадельфийска хромозома (Ph⁺) остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при възрастни, юноши и деца над 1-годишна възраст и лимфоидна бластна ХМЛ при възрастни, при които не е постигнат успех с предшестващото лечение. При хората с ОЛЛ, белите клетки, наречени лимфоцити, се размножават прекалено бързо и живеят твърде дълго. SPRYCEL потиска увеличаването на тези левкемични клетки.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, относно действието на SPRYCEL или защо Ви е предписан този лекарствен продукт, моля попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете SPRYCEL

Не приемайте SPRYCEL

- ако сте **алергични** към дазатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако може да сте алергични, попитайте Вашия лекар за съвет.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате SPRYCEL

- ако приемате **лекарства за разреждане на кръвта** или предотвратяване на съсирването (вижте „Други лекарства и SPRYCEL”)
- ако имате чернодробен или сърдечен проблем или сте имали такъв
- ако по време на приема на SPRYCEL **се появят затруднено дишане, болка в гърдите или кашлица**: това може да бъде признак на задържане на течност в белите дробове или гърдния кош (което може да е по-често при пациенти на възраст 65 години или повече), или поради промени в кръвоносните съдове, които кръвоснабдяват белите дробове
- ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото SPRYCEL може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.
- ако получите синини, кървене, повишена температура, умора и обърканост, докато приемате SPRYCEL, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, известно като тромботична микроангиопатия (ТМА).

Вашият лекар редовно ще проследява състоянието Ви, за да провери дали SPRYCEL има желаните ефекти. По време на приема на SPRYCEL, редовно ще Ви бъдат извършвани изследвания на кръвта.

Деца и юноши

Не прилагайте това лекарство на деца на възраст под 1 година. Има ограничен опит с употребата на SPRYCEL в тази възрастова група. При деца, приемащи SPRYCEL, внимателно ще се проследява растежа на костите и развитието.

Други лекарства и SPRYCEL

Информирайте Вашия лекар ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

SPRYCEL се преработва главно с помощта на черния дроб. Някои лекарства могат също да повлияят на ефекта на SPRYCEL, когато се приемат едновременно.

Тези лекарства не трябва да бъдат приемани едновременно със SPRYCEL:

- кетоконазол, итраконазол – това са **противогъбични лекарства**
- еритромицин, кларитромицин, телитромицин - това са **антибиотици**
- ритонавир - това е **антивирусно лекарство**
- фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал - за лечение на **епилепсия**
- рифампицин – за лечение на **туберкулоза**
- фамотидин, омепразол - това са лекарства за блокиране на **стомашната киселинност**
- жълт кантарион – билков препарат, отпускан без рецепта, използван за лечение на **депресия** и други състояния (познат още като *Hypericum perforatum*)

Не приемайте лекарства, които неутрализират стомашните киселини (**антиациди**, като алуминиев хидроксид или магнезиев хидроксид) **2 часа преди и 2 часа след приема на SPRYCEL.**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате **лекарства за разреждане на кръвта** или за предотвратяване на образуването на съсиреци.

SPRYCEL с храна и напитки

Не приемайте SPRYCEL с грейпфрут или сок от грейпфрут.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, **уведомете незабавно Вашия лекар.** SPRYCEL **не трябва да се използва по време на бременност**, освен ако не е абсолютно

необходимо. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалният риск от употребата на SPRYCEL по време на бременност.

Както мъжете, така и жените, приемащи SPRYCEL, ще бъдат посъветвани да използват ефективни контрацептивни методи по време на лечението.

Ако кърмите, уведомете Вашия лекар. Вие трябва да спрете да кърмите, докато приемате SPRYCEL.

Шофиране и работа с машини

Бъдете особено внимателни по време на шофиране или работа с машини в случай, че при Вас са налице нежелани реакции като замаяност и замъглено виждане.

SPRYCEL съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, уведомете Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате SPRYCEL

SPRYCEL ще Ви бъде предписан само от лекар с опит в лечението на левкемия. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. SPRYCEL се предписва при възрастни и деца най-малко на 1 година.

Началната препоръчителна доза при възрастни пациенти с хронична фаза на ХМЛ е 100 mg веднъж дневно.

Началната препоръчителна доза при възрастни пациенти с напреднала или бластна криза на ХМЛ или Ph+ОЛЛ е 140 mg веднъж дневно.

Дозировката при деца с ХМЛ в хронична фаза или Ph+ ОЛЛ е на база телесно тегло.

SPRYCEL се прилага перорално веднъж дневно под формата на SPRYCEL таблетки или SPRYCEL прах за перорална суспензия. SPRYCEL таблетки не се препоръчват за пациенти с тегло под 10 kg. Прахът за перорална суспензия е предназначен за пациенти с тегло под 10 kg и за пациенти, които не могат да преглъщат таблетки. Може да е необходима промяна на дозата при преминаване от една лекарствена форма към друга (напр. таблетки и прах за перорална суспензия), затова не трябва сами да промените лекарствената форма.

Вашият лекар ще прецени коя е подходящата лекарствена форма и доза, на база Вашето тегло, нежелани реакции и отговор на лечението. Началната доза SPRYCEL при деца се изчислява на база телесно тегло, както е показано по-долу:

Телесно тегло (kg)^a	Дневна доза (mg)
10 до под 20 kg	40 mg
20 до под 30 kg	60 mg
30 до под 45 kg	70 mg
най-малко 45 kg	100 mg

^a Таблетната форма не се препоръчва за пациенти с тегло под 10 kg; при тези пациенти трябва да се използва прах за перорална суспензия.

Няма препоръчителна доза SPRYCEL за деца на възраст под 1 година.

В зависимост от отговора Ви към лечението, Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза или дори да прекрати лечението за кратко. За по-високите или по-ниските дози може да се наложи да приемате комбинации от таблетки с различно количество на активното вещество.

Таблетките може да се предлагат в опаковки с календарни блистери. Това са блистери, които показват дните от седмицата. Има стрелки, показващи следващата таблетка, която трябва да бъде приета според схемата Ви на лечение.

Как да приемате SPRYCEL

Приемайте таблетките по едно и също време всеки ден. Гълтайте таблетките цели. Не ги разчупвайте, режете или дъвчете. Не приемайте разтворени таблетки. Не можете да сте сигурни, че ще приемете правилната доза ако разчупите, срежете или разтворите таблетките. SPRYCEL таблетки могат да се приемат със или без храна.

Специални инструкции за работа със SPRYCEL

Малко вероятно е таблетките SPRYCEL да се счупят. Но ако това се случи, всички, освен пациента, трябва да носят ръкавици при работа със SPRYCEL.

Колко дълго трябва да приемате SPRYCEL

Приемайте SPRYCEL всеки ден, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете. Уверете се, че приемате SPRYCEL толкова дълго, колкото Ви е предписано.

Ако сте приели повече от необходимата доза SPRYCEL

Ако случайно сте приели повече от необходимите таблетки, уведомете Вашия лекар **незабавно**. Може да се нуждаете от спешна медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете SPRYCEL

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Приемете следващата таблетка в обичайното време.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Всеки от следните признаци може да е сериозна нежелана реакция:

- ако имате болка в гърдите, затруднено дишане, кашлица и примаяване
- ако получите **неочаквано кървене или синини**, без да сте се наранили
- ако забележите кръв в повърната материя, в изпражненията или урината, или имате черни изпражнения
- ако имате **признаци на инфекция**, като висока температура, силно втрисане
- ако имате висока температура, възпаление на устата или гърлото, мехури или обелване на кожата и/или лигавиците

Свържете се веднага с Вашия лекар, ако забележите някой от горните признаци.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- **Инфекции** (включително бактериални, вирусни или гъбични)
- **Сърдечни и белодробни:** недостиг на въздух
- **Храносмилателни проблеми:** диария, гадене, повръщане
- **Кожни, засягащи косата, очите и общи:** кожен обрив, треска, оток по лицето, ръцете и стъпалата, главоболие, чувство на умора или слабост, кървене
- **Болка:** болка в мускулите (по време на или след преустановяване на лечението), коремна (абдоминална) болка
- **Изследванията може да показват:** нисък брой тромбоцити, нисък брой бели кръвни клетки (неутропения), анемия, задръжане на течност около белите дробове

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- **Инфекции:** пневмония, херпес вирусна инфекция (включително цитомегаловирусна-SMV), инфекция на горните дихателни пътища, сериозна инфекция на кръвта или тъканите (включително нечести случаи с фатален изход)
- **Сърдечни и белодробни:** сърцебиене, неправилен сърдечен ритъм, застойна сърдечна недостатъчност, слабост на сърдечния мускул, високо кръвно налягане, повишено кръвно налягане в белите дробове, кашлица
- **Храносмилателни проблеми:** нарушения на апетита, нарушение на вкуса, раздуване на корема, възпаление на дебелото черво, запек, киселини, разязвяване на устата, повишение на теллото, понижение на теллото, гастрит
- **Кожни, засягащи косата, очите и общи:** мравучкане по кожата, сърбеж, суха кожа, акне, възпаление на кожата, постоянен шум в ушите, косопад, обилно потене, зрителни нарушения (включително замъглено виждане и нарушено виждане), сухота в очите, синини, депресия, безсъние, зачервяване на лицето, замаяност, натъртвания (синини), анорексия, сънливост, генерализиран оток
- **Болка:** болка в ставите, мускулна слабост, болка в гърдите, болка в ръцете и стъпалата, тръпки, скованост в мускулите и ставите, мускулни спазми
- **Изследванията може да показват:** течност около сърцето, течност в белите дробове, аритмия, фебрилна неутропения, кървене от стомашно-чревния тракт, високи нива на пикочна киселина в кръвта

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- **Сърдечни и белодробни:** инфаркт (включително с фатален изход), възпаление на обвивката (фиброзен сак) около сърцето, нарушен сърдечен ритъм, болка в гърдите поради липса на кръвоснабдяване на сърцето (стенокардия), ниско кръвно налягане, стесняване на дихателните пътища, което може да предизвика затруднение в дишането, астма, повишено кръвно налягане в артериите, които кръвоснабдяват белите дробове
- **Храносмилателни проблеми:** възпаление на панкреаса, пептична язва, възпаление на хранопровода, подуване на корема, разкъсване на кожата на аналния канал, затруднено преглъщане, възпаление на жлъчния мехур, запушване на жлъчните пътища, гастро-езофагеален рефлукс (състояние, при което киселина или друго стомашно съдържимо се връща обратно в гърлото)
- **Кожни, засягащи косата, очите и общи:** алергични реакции включващи болезнени червени подутини по кожата (еритема нодозум), тревожност, обърканост, промени в настроението, намалено сексуално влечение, прилошаване, тремор, възпаление на окото, което предизвиква зачервяване или болка, кожно заболяване, характеризиращо се с болезнени, зачервени, добре очертани петна с внезапна поява на висока температура и повишен брой на белите кръвни клетки (неутрофилна дерматоза), загуба на слуха, чувствителност към светлина, нарушение в зрението, повишено слъзоотделяне, промяна в цвета на кожата, възпаление на подкожната мастна тъкан, язва на кожата, образуване на мехури по кожата, нарушение на ноктите, нарушение в окосмяването, зачервяване и болка по ръцете и стъпалата, известно още като синдром ръка-крак, бъбречна недостатъчност, често уриниране, уголемяване на гърдите при мъжете, нарушение в менструацията, обща слабост и дискомфорт, намалена функция на щитовидната жлеза, загуба на равновесие при ходене, остеонекроза (заболяване, свързано с намален кръвоток към костите, което може да причини загуба на костно вещество и костна смърт), артрит, подуване на кожата в някой участък на тялото
- **Болка:** възпаление на вените, което може да предизвика зачервяване, болезненост и подуване, възпаление на сухожилие
- **Мозъчни проблеми:** загуба на паметта
- **Изследванията може да покажат:** отклонения в резултатите на кръвните изследвания и възможно нарушение на бъбречната функция, причинени от отпадните продукти на разпадащите се туморни клетки (тумор-лизис синдром), ниски нива на албумин в кръвта, нисък брой лимфоцити (вид бели кръвни клетки) в кръвта, високо ниво на холестерол в кръвта, подути лимфни възли, кървене в мозъка, нарушение на електрическата активност на сърцето, уголемяване на сърцето, възпаление на черния дроб, белтък в урината, повишена креатинин фосфокиназа (ензим, който се открива основно в сърцето, мозъка и

скелетните мускули), повишен тропонин (ензим, който се открива основно в сърцето и скелетните мускули), повишена гама-глутамилтрансфераза (ензим, който се открива основно в черния дроб), млечно изглеждаща течност около белите дробове (хилоторакс)

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1000 души)

- **Сърдечни и белодробни:** разширяване на дясната камера на сърцето, възпаление на сърдечния мускул, състояния, произтичащи от блокирането на притока на кръв към сърдечния мускул (остър коронарен синдром), сърдечен арест (спиране на кръвотока от сърцето), исхемична болест на сърцето, възпаление на тъканта, покриваща сърцето и белите дробове, кръвни съсиреци, кръвни съсиреци в белите дробове
- **Храносмилателни проблеми:** загуба на жизненоважни хранителни вещества като белтъчини от храносмилателния тракт, чревна непроходимост, анална фистула (разкъсване на кожата и/или лигавицата около ануса), нарушение на бъбречната функция, диабет
- **Кожни, засягащи косата, очите и общи:** конвулсии, възпаление на зрителния нерв, което може да предизвика пълна или частична загуба на зрение, синьолилави петна по кожата, необичайно повишена функция на щитовидната жлеза, възпаление на щитовидната жлеза, атаксия (състояние, свързано с липса на мускулна координация), затруднено ходене, спонтанен аборт, възпаление на кръвоносните съдове на кожата, кожна фиброза
- **Мозъчни проблеми:** инсулт, временни епизоди на неврологична дисфункция, причинена от недостиг на притока на кръв, парализа на лицевия нерв, деменция
- **Проблеми с имунната система:** тежка алергична реакция
- **Проблеми с мускулноскелетната и съединителната тъкан:** забавено свързване на заоблените краища, оформящи ставите (епифизи); забавен или изоставащ растеж

Съобщавани са и други нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Възпаление на белите дробове
- Кръвоизлив в стомаха или червата, което може да доведе до смърт
- Рецидив (повторно активиране) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит В в миналото (инфекция на черния дроб)
- Реакция с висока температура, мехури по кожата и разязвяване на лигавиците
- Заболяване на бъбреците със симптоми, включващи оток и отклонения в лабораторните показатели, като белтък в урината и ниско ниво на протеини в кръвта
- Увреждане на кръвоносните съдове, известно като тромботична микроангиопатия (ТМА), включително намаляване на броя на червените кръвни клетки, намаляване на тромбоцитите и образуване на кръвни съсиреци

Вашият лекар ще проверява за наличието на някои от тези нежелани реакции по време на лечението Ви.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, **уведомете Вашия лекар или фармацевт**. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да докладвате нежелани реакции директно чрез **националната система за докладване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да помогнете за предоставянето на повече информация за безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SPRYCEL

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху етикета на бутилката, блистера или картонената опаковка, след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа SPRYCEL

- Активното вещество е: дазатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg или 140 mg дазатиниб (като монохидрат).
- Другите съставки са:
 - *Ядро на таблетките:* лактоза монохидрат (вижте точка 2 “SPRYCEL съдържа лактоза“); микрокристална целулоза; кроскармелоза натрий; хидроксипропилцелулоза; магнезиев стеарат.
 - *Филмово покритие:* хипромелоза; титанов диоксид (E171); макрогол 400.

Как изглежда SPRYCEL и какво съдържа опаковката

SPRYCEL 20 mg: филмираната таблетка е бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, кръгла, с вдлъбнато релефно означение “BMS” от едната страна и “527” от другата.

SPRYCEL 50 mg: филмираната таблетка е бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, овална, с вдлъбнато релефно означение “BMS” от едната страна и “528” от другата.

SPRYCEL 70 mg: филмираната таблетка е бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, кръгла, с вдлъбнато релефно означение “BMS” от едната страна и “524” от другата.

SPRYCEL 80 mg: филмираната таблетка е бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, триъгълна, с вдлъбнато релефно означение “BMS 80” от едната страна и “855” от другата.

SPRYCEL 100 mg: филмираната таблетка е бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, овална, с вдлъбнато релефно означение “BMS 100” от едната страна и “852” от другата.

SPRYCEL 140 mg: филмираната таблетка е бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, кръгла, с вдлъбнато релефно означение “BMS 140” от едната страна и “857” от другата.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg или 70 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 56 филмирани таблетки в 4 календарни блистера по 14 филмирани таблетки, и в картонени кутии, съдържащи 60 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери. Те се предлагат и в бутилки, със защитена от деца запушалка, съдържащи 60 филмирани таблетки. Всяка картонена кутия съдържа една бутилка.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg или 140 mg филмирани таблетки се предлагат в картонени кутии, съдържащи 30 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери. Те се предлагат и в бутилки, със защитена от деца запушалка, съдържащи 30 филмирани таблетки. Всяка картонена кутия съдържа една бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата:

<http://www.emea.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Листовка: информация за потребителя

SPRYCEL 10 mg/ml прах за перорална суспензия дазатиниб (dasatinib)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява SPRYCEL и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете SPRYCEL
3. Как да приемате SPRYCEL
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SPRYCEL
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SPRYCEL и за какво се използва

SPRYCEL съдържа активното вещество дазатиниб. Това лекарство е предназначено за лечение на хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) и положителна за Филадельфийска хромозома (Ph⁺) остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при юноши и деца най-малко на 1 година. Левкемията представлява рак на белите кръвни клетки. Тези бели клетки обикновено помагат на организма да се бори с инфекцията. При хора с ХМЛ, белите кръвни клетки, наречени гранулоцити, започват неконтролирано да нарастват (да се размножават). SPRYCEL потиска растежа на тези левкемични клетки.

Ако имате някакви въпроси, относно действието на SPRYCEL или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете SPRYCEL

Не приемайте SPRYCEL

- ако сте **алергични** към дазатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако съществува вероятност Вие или Вашето дете да сте алергични, попитайте Вашия лекар за съвет.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате SPRYCEL

- ако приемате **лекарства за разреждане на кръвта** или предотвратяване на съсирването (вижте „Други лекарства и SPRYCEL”)
- ако имате чернодробен или сърдечен проблем или сте имали такъв
- ако по време на приема на SPRYCEL **се появят затруднено дишане, болка в гърдите или кашлица**: това може да бъде признак на задържане на течност в белите дробове или гърдния кош (което може да е по-често при пациенти на възраст на и над 65 години), или поради промени в кръвоносните съдове, които кръвоснабдяват белите дробове

- ако сте имали или може сега да имате хепатит В инфекция. Това е така, защото SPRYCEL може да доведе до преминаването на хепатит В инфекцията отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.
- ако получите синини, кървене, повишена температура, умора и обърканост, докато приемате SPRYCEL, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, известно като тромботична микроангиопатия (ТМА).

Вашият лекар редовно ще проследява състоянието Ви, за да провери дали SPRYCEL има желания ефект. По време на приема на SPRYCEL, редовно ще бъдат извършвани кръвни изследвания на Вас или на Вашето дете.

Деца и юноши

Не прилагайте това лекарство на деца на възраст под 1 година.

При деца, приемащи SPRYCEL внимателно ще се наблюдава растежа на костите и развитието.

Други лекарства и SPRYCEL

Информирайте Вашия лекар ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

SPRYCEL се преработва главно от черния дроб. Някои лекарства могат също да повлияят на ефекта на SPRYCEL, когато се приемат едновременно.

Тези лекарства не трябва да бъдат приемани със SPRYCEL:

- кетоконазол, итраконазол – това са **противогъбични лекарства**
- еритромицин, кларитромицин, телитромицин - това са **антибиотици**
- ритонавир - това е **антивирусно лекарство**
- фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал - за лечение на **епилепсия**
- рифампицин – за лечение на **туберкулоза**
- фамотидин, омепразол - това са лекарства за блокиране на **стомашната киселинност**
- жълт кантарион – билков препарат, отпускан без рецепта, използван за лечение на **депресия** и други състояния (познат още като *Hypericum perforatum*)

Не приемайте лекарства, които неутрализират стомашните киселини (**антиациди**, като алуминиев хидроксид или магнезиев хидроксид) **2 часа преди и 2 часа след приема на SPRYCEL.**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за разреждане на кръвта или за предотвратяване на образуването на съсиреци.

SPRYCEL с храна и напитки

Не приемайте SPRYCEL с грейпфрут или сок от грейпфрут.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, **информирайте незабавно Вашия лекар.** SPRYCEL не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалният риск от употребата на SPRYCEL по време на бременност.

Както мъжете, така и жените, приемащи SPRYCEL, ще бъдат посъветвани да използват ефективни контрацептивни методи по време на лечението.

Ако кърмите, информирайте Вашия лекар. Вие трябва да спрете да кърмите, докато приемате SPRYCEL.

Шофиране и работа с машини

Бъдете особено внимателни по време на шофиране или работа с машини в случай, че при Вас са се появили нежелани реакции като замаяност и замъглено зрение.

SPRYCEL съдържа захароза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, уведомете Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

Съдържа 0,29 g захароза на ml перорална суспензия. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет. Може да е вредно за зъбите.

SPRYCEL съдържа натрий

Това лекарство съдържа 2,1 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на ml SPRYCEL перорална суспензия. При максималната дневна доза от 16 ml перорална суспензия, това е еквивалентно на 1,7% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастни от 2 g според СЗО.

SPRYCEL съдържа бензоена киселина и натриев бензоат

SPRYCEL съдържа 0,25 mg бензоена киселина във всеки ml перорална суспензия и 0,25 mg натриев бензоат във всеки ml перорална суспензия.

Бензоената киселина/солите на бензоената киселина могат да засилят симптомите на жълтеница (пожълтяване на кожата и очите) при новородени (на възраст до 4 седмици).

SPRYCEL съдържа бензилов алкохол

SPRYCEL съдържа 0,017 mg бензилов алкохол във всеки ml перорална суспензия.

Бензиловият алкохол може да предизвика алергични реакции.

Употребата на SPRYCEL не се препоръчва по време на бременност. Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет ако сте бременна или кърмите. Това е защото е възможно големи количества бензилов алкохол да се натрупат в тялото Ви и да причинят нежелани реакции (наречени "метаболитна ацидоза").

Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет ако имате чернодробно или бъбречно заболяване. Това е защото е възможно големи количества бензилов алкохол да се натрупат в тялото Ви и да причинят нежелани реакции (наречени "метаболитна ацидоза").

SPRYCEL съдържа серен диоксид (E220)

В редки случаи може да предизвика тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазм.

3. Как да приемате SPRYCEL

SPRYCEL ще бъде предписан само от лекар с опит в лечението на левкемия. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

SPRYCEL перорална суспензия се приема веднъж дневно. Вашият лекар ще прецени коя е подходящата доза, на база на Вашето тегло. Началната доза SPRYCEL се изчислява на база телесно тегло, както е показано по-долу:

Телесно тегло (kg)	Дневна доза, ml (mg)
5 до под 10 kg	4 ml (40 mg)
10 до под 20 kg	6 ml (60 mg)
20 до под 30 kg	9 ml (90 mg)
30 до под 45 kg	10,5 ml (105 mg)
най-малко 45 kg	12 ml (120 mg)

SPRYCEL е наличен също и под формата на таблетки за употреба при възрастни и деца на възраст над 1 година и тежащи повече от 10 kg. Прахът за перорална суспензия е предназначен за пациенти с тегло под 10 kg и за пациенти, които не могат да преглъщат таблетки. Може да е необходима промяна на дозата при преминаване от една лекарствена форма към друга

(напр. таблетки и прах за перорална суспензия), затова не трябва сами да променяте лекарствената форма. Вашият лекар ще прецени коя е подходящата лекарствена форма и доза, на база Вашето тегло, нежелани реакции и отговор на лечението.

Няма препоръчителна доза SPRYCEL за деца на възраст под 1 година.

В зависимост от отговора Ви към лечението, Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза или дори да прекрати лечението за кратко.

Как да приемате SPRYCEL

Вашият фармацевт или квалифициран медицински специалист ще приготви (ще смеси, за да се получи течност) SPRYCEL прах за перорална суспензия, за да се получи SPRYCEL перорална суспензия , преди да Ви го предостави.

SPRYCEL трябва да се приема по едно и също време всеки ден. SPRYCEL може да се приема със или без храна. SPRYCEL перорална суспензия може да се смеси с прясно мляко, кисело мляко, ябълков сок или ябълково пюре.

Вижте "Инструкции за приложение на пациента" на края на листовката за указания как да дадете доза SPRYCEL перорална суспензия.

Специални инструкции за работа със SPRYCEL

Лицата, различни от пациента, трябва да носят ръкавици при работа със SPRYCEL. Бременните или кърмещите жени трябва да избягват експозиция на SPRYCEL прах за перорална суспензия.

Колко дълго трябва да приемате SPRYCEL

Приемайте SPRYCEL всеки ден, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете. Уверете се, че приемате SPRYCEL толкова дълго, колкото Ви е предписано.

Ако сте приели повече от необходимата доза SPRYCEL

Ако случайно сте приели SPRYCEL, повече от необходимото, говорете с Вашия лекар **незабавно**. Може да се нуждаете от спешна медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете SPRYCEL

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Всеки от следните признаци може да е сериозна нежелана реакция:

- ако имате болка в гърдите, затруднено дишане, кашлица и прималвяване
- ако получите **неочаквано кървене или синини**, без да сте се наранили
- ако забележите кръв в повърнатата материя, в изпражненията или урината, или имате черни изпражнения
- ако имате **признаци на инфекция**, като висока температура, силно втрисане
- ако имате висока температура, възпаление на устата или гърлото, мехури или белене на кожата и/или лигавиците

Свържете се веднага с Вашия лекар, ако забележите някой от горните признаци.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- **Инфекции** (включително бактериални, вирусни или гъбични)
- **Сърдечни и белодробни:** недостиг на въздух
- **Храносмилателни проблеми:** диария, гадене, повръщане
- **Кожни, засягащи косата, очите и общи:** кожен обрив, треска, оток по лицето, ръцете и стъпалата, главоболие, чувство на умора или слабост, кървене
- **Болка:** болка в мускулите (по време на или след преустановяване на лечението), коремна (абдоминална) болка
- **Изследванията може да показват:** нисък брой тромбоцити, нисък брой бели кръвни клетки (неутропения), анемия, задържане на течност около белите дробове

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- **Инфекции:** пневмония, херпес вирусна инфекция (включително цитомегаловирусна-SMV), инфекция на горните дихателни пътища, сериозна инфекция на кръвта или тъканите (включително нечести случаи с фатален изход)
- **Сърдечни и белодробни:** сърцебиене, неправилен сърдечен ритъм, застойна сърдечна недостатъчност, слабост на сърдечния мускул, високо кръвно налягане, повишено кръвно налягане в белите дробове, кашлица
- **Храносмилателни проблеми:** нарушения на апетита, нарушение на вкуса, раздуване на корема, възпаление на дебелото черво, запек, киселини, разязвяване на устата, повишение на телното, понижаване на телното, гастрит
- **Кожни, засягащи косата, очите и общи:** мравучкане по кожата, сърбеж, суха кожа, акне, възпаление на кожата, постоянен шум в ушите, косопад, обилно потене, зрителни нарушения (включително замъглено виждане и нарушено виждане), сухота в очите, синини, депресия, безсъние, зачервяване на лицето, замаяност, натъртвания (синини), анорексия, сънливост, генерализиран оток
- **Болка:** болка в ставите, мускулна слабост, болка в гърдите, болка в ръцете и стъпалата, тръпки, скованост в мускулите и ставите, мускулни спазми
- **Изследванията може да показват:** течност около сърцето, течност в белите дробове, аритмия, фебрилна неутропения, кървене от стомашно-чревния тракт, високи нива на пикочна киселина в кръвта

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- **Сърдечни и белодробни:** инфаркт (включително с фатален изход), възпаление на обвивката (фиброзен сак) около сърцето, нарушен сърдечен ритъм, болка в гърдите поради липса на кръвоснабдяване на сърцето (стенокардия), ниско кръвно налягане, стесняване на дихателните пътища, което може да предизвика затруднение в дишането, астма, повишено кръвно налягане в артериите, които кръвоснабдяват белите дробове
- **Храносмилателни проблеми:** възпаление на панкреаса, пептична язва, възпаление на хранопровода, подуване на корема, разкъсване на кожата на аналния канал, затруднено преглъщане, възпаление на жлъчния мехур, запушване на жлъчните пътища, гастро-езофагеален рефлукс (състояние, при което киселина или друго стомашно съдържимо се връща обратно в гърлото)
- **Кожни, засягащи косата, очите и общи:** алергични реакции включващи болезнени червени подутини по кожата (еритема нодозум), тревожност, обърканост, промени в настроението, намалено сексуално влечение, прилошаване, тремор, възпаление на окото, което предизвиква зачервяване или болка, кожно заболяване, характеризиращо се с болезнени, зачервени, добре очертани петна с внезапна поява на висока температура и повишен брой на белите кръвни клетки (неутрофилна дерматоза), загуба на слуха, чувствителност към светлина, нарушение в зрението, повишено слъзоотделяне, промяна в цвета на кожата, възпаление на подкожната мастна тъкан, язва на кожата, образуване на мехури по кожата, нарушение на ноктите, нарушение в окосмяването, зачервяване и болка по ръцете и стъпалата, известно още като синдром ръка-крак, бъбречна недостатъчност, често уриниране, уголемяване на гърдите при мъжете, нарушение в менструацията, обща слабост и дискомфорт, намалена функция на щитовидната жлеза, загуба на равновесие при ходене, остеонекроза (заболяване, свързано с намален кръвоток

към костите, което може да причини загуба на костно вещество и костна смърт), артрит, подуване на кожата в някой участък на тялото

- **Болка:** възпаление на вените, което може да предизвика зачервяване, болезненост и подуване, възпаление на сухожилие
- **Мозъчни проблеми:** загуба на паметта
- **Изследванията може да покажат:** отклонения в резултатите на кръвните изследвания и възможно нарушение на бъбречната функция, причинени от отпадните продукти на разпадащите се туморни клетки (тумор-лизис синдром), ниски нива на албумин в кръвта, нисък брой лимфоцити (вид бели кръвни клетки) в кръвта, високо ниво на холестерол в кръвта, подути лимфни възли, кръвене в мозъка, нарушение на електрическата активност на сърцето, уголемяване на сърцето, възпаление на черния дроб, белтък в урината, повишена креатинин фосфокиназа (ензим, който се открива основно в сърцето, мозъка и скелетните мускули), повишен тропонин (ензим, който се открива основно в сърцето и скелетните мускули), повишена гама-глутамилтрансфераза (ензим, който се открива основно в черния дроб), млечно изглеждаща течност около белите дробове (хилоторакс)

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1000 души)

- **Сърдечни и белодробни:** разширяване на дясната камера на сърцето, възпаление на сърдечния мускул, състояния, произтичащи от блокирането на притока на кръв към сърдечния мускул (остър коронарен синдром), сърдечен арест (спиране на кръвотока от сърцето), исхемична болест на сърцето, възпаление на тъканта, покриваща сърцето и белите дробове, кръвни съсиреци, кръвни съсиреци в белите дробове
- **Храносмилателни проблеми:** загуба на жизненоважни хранителни вещества като белтъчини от храносмилателния тракт, чревна непроходимост, анална фистула (разкъсване на кожата и/или лигавицата около ануса), нарушение на бъбречната функция, диабет
- **Кожни, засягащи косата, очите и общи:** конвулсии, възпаление на зрителния нерв, което може да предизвика пълна или частична загуба на зрение, синьолилави петна по кожата, необичайно повишена функция на щитовидната жлеза, възпаление на щитовидната жлеза, атаксия (състояние, свързано с липса на мускулна координация), затруднено ходене, спонтанен аборт, възпаление на кръвоносните съдове на кожата, кожна фиброза
- **Мозъчни проблеми:** инсулт, временни епизоди на неврологична дисфункция, причинена от недостиг на притока на кръв, парализа на лицевия нерв, деменция
- **Проблеми с имунната система:** тежка алергична реакция
- **Проблеми с мускулноскелетната и съединителната тъкан:** забавено свързване на заоблените краища оформящи ставите (епифизи); забавен или изоставащ растеж

Съобщавани са и други нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Възпаление на белите дробове
- Кръвоизлив в стомаха или червата, което може да доведе до смърт
- Рецидив (повторно активиране) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит В в миналото (инфекция на черния дроб)
- Реакция с висока температура, мехури по кожата и разязвяване на лигавиците
- Заболяване на бъбреците със симптоми, включващи оток и отклонения в лабораторните показатели, като белтък в урината и ниско ниво на протеини в кръвта
- Увреждане на кръвоносните съдове, известно като тромботична микроангиопатия (ТМА), включително намаляване на броя на червените кръвни клетки, намаляване на тромбоцитите и образуване на кръвни съсиреци

Вашият лекар ще проверява за наличието на някои от тези нежелани реакции по време на лечението Ви.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, **уведомете Вашия лекар или фармацевт.** Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да докладвате нежелани реакции директно чрез **националната система за докладване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да помогнете за предоставянето на повече информация за безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SPRYCEL

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка, след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Прах

Да се съхранява под 25°C.

След приготвяне

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Изхвърлете неизползваната суспензия 60 дни след приготвяне.

Приготвената перорална суспензия, смесена с мляко, йогурт, ябълков сок или ябълково пюре може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска за до 1 час.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа SPRYCEL

- Активното вещество е: дазатиниб. Една бутилка прах за перорална суспензия съдържа 990 mg дазатиниб (като монохидрат). След приготвяне, една бутилка съдържа 99 ml перорална суспензия. Всеки ml перорална суспензия съдържа 10 mg дазатиниб (като монохидрат).
- Другите съставки са: захароза, кармелоза натрий, симетикон емулсия (състояща се от симетикон, полиетилен гликол сорбитан тристеарат, полиетоксилат стеарат, глицериди, метилцелулоза, ксантанова гума, бензоена киселина, сорбинова киселина, сярна киселина), винена киселина, тринатриев цитрат, безводен, натриев бензоат (E211), колоиден силициев диоксид, хидрофобен, смесен плодов аромат (съдържащ: бензилов алкохол, серен диоксид) (вж. точка 2 "Какво трябва да знаете преди да приемете SPRYCEL").

Как изглежда SPRYCEL и какво съдържа опаковката

SPRYCEL е наличен като бял до почти бял прах за перорална суспензия, от който се приготвя бяла до матово жълта суспензия след разтваряне с вода.

Една пластмасова бутилка от 120-ml (със защитена от деца запушалка) съдържа 33 g прах за перорална суспензия.

След приготвяне, бутилката съдържа 99 ml перорална суспензия, от които 90 ml са предназначени за дозиране и приложение.

Всяка опаковка съдържа също адаптор за гърлото на бутилката и 12-ml дозираща спринцовка за перорални форми в запечатан пластмасов сак.

Всяка картонена кутия съдържа една бутилка.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare V14 DD39
Ireland

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата:

<http://www.emea.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Инструкции за приложение на пациента

Тези инструкции показват как да приложите на пациента доза SPRYCEL перорална суспензия. След като е приготвена от Вашия фармацевт или квалифициран медицински специалист, пероралната суспензия трябва да се прилага само с дозиращата спринцовка за перорални форми, предоставена с всяка опаковка. Вашият лекар ще прецени коя е подходящата доза, на база възраст и тегло. Уверете се че сте прочели и разбирате тези инструкции преди да използвате пероралната суспензия.

Какво трябва да знаете преди да използвате това лекарство

- Приемайте SPRYCEL перорална суспензия на гладно или след храна.
- Мийте ръцете си преди и след всяка употреба.
- Съхранявайте приготвената перорална суспензия в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
- Прегледайте пълната предписана доза и определете колко милилитра (ml) са необходими.
- Ако необходимото количество е по-голямо от 11 ml, то трябва да се раздели на две дози, както е показано по-долу:

Как да се раздели доза, която е по-голяма от 11 ml

Пълна предписана доза (ml)	Първа доза (ml)	Втора доза (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Преди да пригответе доза SPRYCEL перорална суспензия за приложение на пациент, подгответе следните материали:

- Хартиена кърпа
- 1 бурилка SPRYCEL перорална суспензия, съдържаща бяла до матово жълта суспензия.
- 12-ml перорална спринцовка предоставена с бутилката.
- Малък контейнер с вода за изплакване на спринцовката.



Внимателно пригответе SPRYCEL перорална суспензия за приложение, отмерете дозата и напълнете спринцовката по този начин:

1. Разбъркайте SPRYCEL перорална суспензия в затворената бутилка като разклатите за 30 секунди.

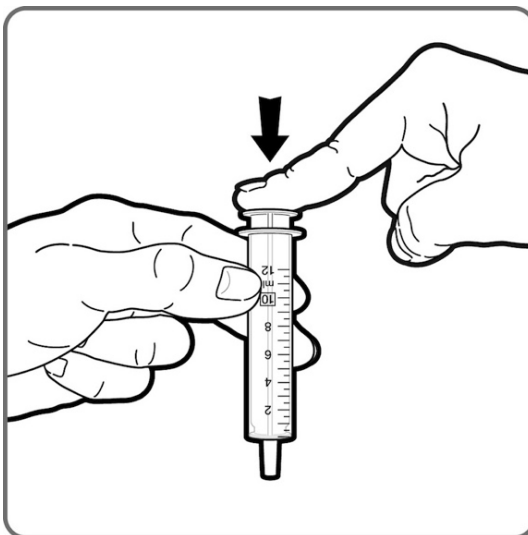
- Разклатете добре преди всяка употреба.



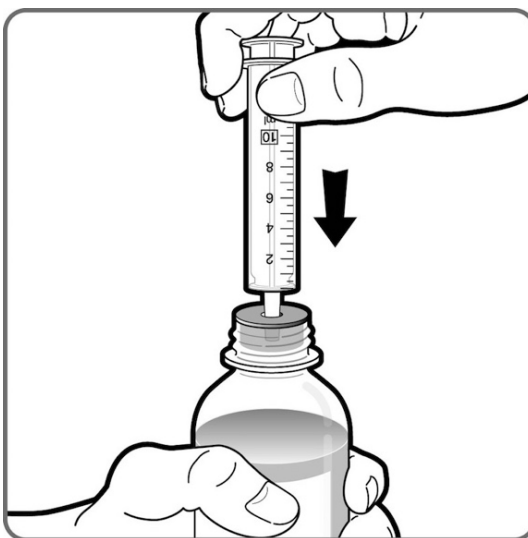
2. Отстранете капачката от бутилката. Уверете се че адапторът, предоставен с бутилката за поставяне на спринцовката плътно пасва в бутилката.



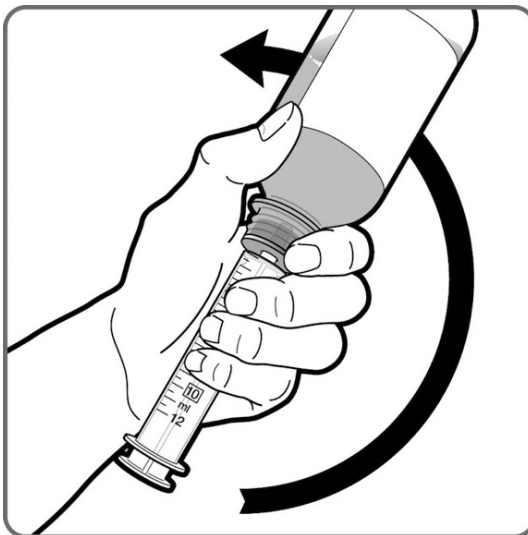
3. Погледнете означенията от страни на спринцовката за да видите до къде да я напълните преди за започнете. Обърнете внимание че означенията на спринцовката са в ml. Намерете означението което отговаря на дозата, предписана от Вашия лекар. Преди всяка употреба, се уверете, че буталото на спринцовката е вкарано до края в спринцовката.



4. С бутилка във вертикална позиция, вкарайте върха на спринцовката плътно в адаптора на бутилката.

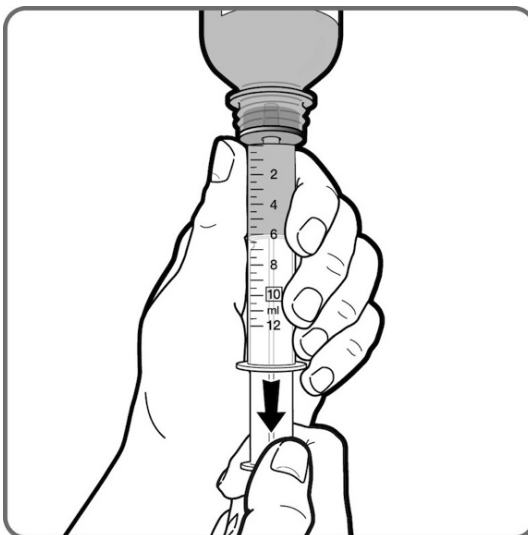


5. Като придържате върха на спринцовката в бутилката, завъртете бутилката със спринцовката с главата надолу.

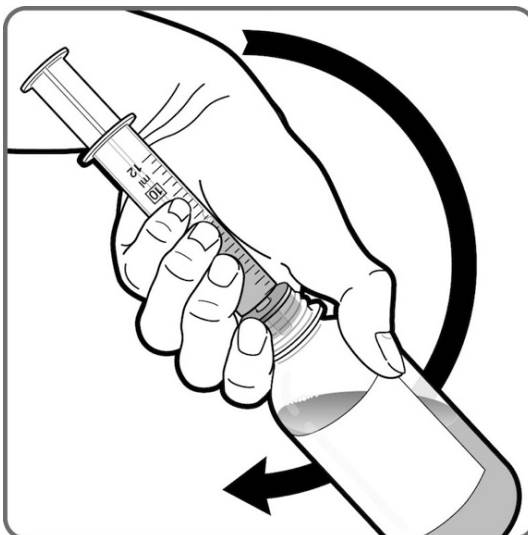


6. Бавно изтеглете предписаното количество SPRYCEL преорална суспензия чрез издърпване на буталото на спринцовката докато достигнете означението на предписаната доза.

- Дръжте буталото, за да не се движи. Възможно е да се създаде вакуум, който да дърпа буталото обратно в бутилката.
- Ако няма достатъчно количество в бутилката, използвайте втора бутилка, за да достигнете до предписаната доза. Уверете се, че втората бутилка е добре разклатена преди употреба.



7. Като държите здраво върха на спринцовката в бутилката, изправете бутилката със спринцовката отново нагоре.



8. Извадете спринцовката от бутилката внимателно без да отпускате буталото.

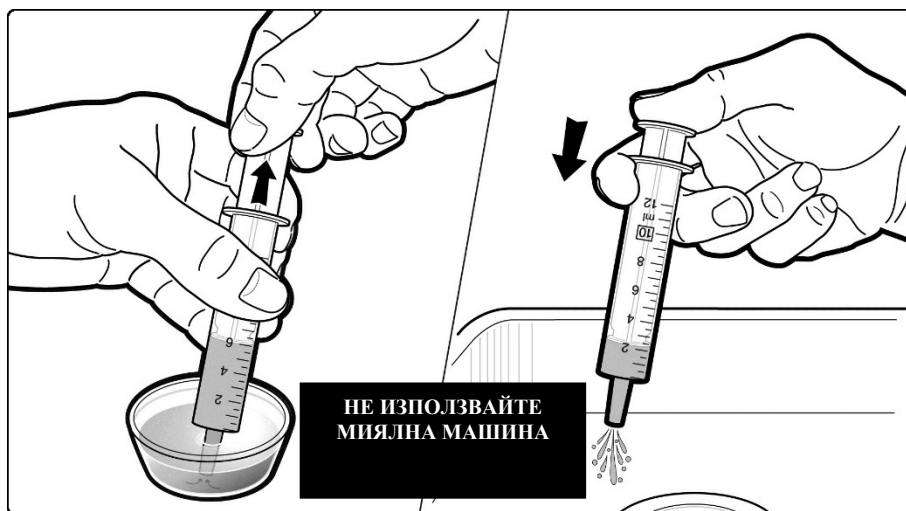


9. Пациентът трябва да е в изправена позиция и поставете върха на спринцовката в устата му, между ъгъла на устата и езика. Бавно натиснете буталото докато цялата доза е приложена.



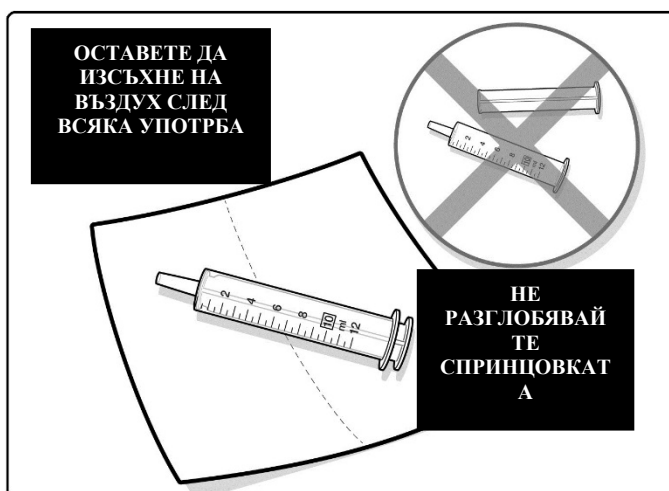
- Проверете, за да се уверите, че пациентът е глътнал цялата доза.
- Ако е необходима втора доза, за да се достигне до предписаната доза, повторете стъпките от 3 до 10.
- Поставете капачката обратно на бутилката и затворете плътно. Съхранявайте бутилката изправена.

10. Измийте спринцовката отвътре и отвън с вода и оставете да изсъхне на въздух след всяка употреба за да я използвате на следващия ден.



- **Не мийте в миялна машина.**
- **Не разглобявайте спринцовката за да не я повредите.**

11. Вижте листовката (вижте точка 5 „Как да съхранявате SPRYCEL“) за инструкции относно изхвърляне на останало неизползвано лекарство, спринцовка и бутилка.



Ако имате някакви въпроси относно приготвянето и прилагането на доза SPRYCEL перорална суспензия, обърнете се към Вашия лекар , фармацевт или медицинска сестра.

Следващата информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за приготвяне на прах за перорална суспензия

SPRYCEL прах за перорална суспензия трябва да се приготви както следва:

Забележка: Ако трябва да пригответе повече от една бутилка, пригответе ги една по една.

Измийте си ръцете преди да започнете приготвянето. Тази процедура трябва да се извършва на чиста повърхност.

Стъпка 1: Потупайте дъното на всяка бутилка (съдържаща 33 g SPRYCEL прах за перорална суспензия) внимателно за да се освободи праха. Отстранете защитената от деца запушалка и запечатващото фолио. Добавете 77,0 ml пречистена вода наведнъж в бутилката и затворете плътно с капачката.

Стъпка 2: Веднага обърнете бутилката и разклатете енергично за не по-малко от 60 секунди, за да се получи еднородна суспензия. Ако все още има видими бучки, продължете разклащането, докато не се виждат повече бучки. При приготвяне по този начин се получават 90 ml (обем за прилагане) 10 mg/ml SPRYCEL перорална суспензия.

Стъпка 3: Отстранете запушалката, вкарайте адаптора в гърлото на бутилката и затворете бутилката плътно със защитената от деца запушалка.

Стъпка 4: Напишете на етикета на бутилката датата на изтичане на срока на годност на приготвената перорална суспензия (датата на изтичане на срока на годност на приготвената перорална суспензия е 60 дни от датата на приготвяне).

Стъпка 5: Отпуснете бутилката с поставен адаптор, листовка за пациента и дозираща спринцовка за перорални форми в оригиналната картонена опаковка на пациента или грижещия се за болния. Напомнете на пациента или грижещия се за болния да разклаща енергично бутилката преди всяко прилагане.