

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SPRYCEL 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 27 mg laktoza hidrata.

SPRYCEL 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 67,5 mg laktoza hidrata.

SPRYCEL 70 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 70 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 94,5 mg laktoza hidrata.

SPRYCEL 80 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 108 mg laktoza hidrata.

SPRYCEL 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 135,0 mg laktoza hidrata.

SPRYCEL 140 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 140 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 189 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

SPRYCEL 20 mg filmom obložene tablete

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta s oznakom "BMS" utisnutom s jedne i oznakom "527" s druge strane.

SPRYCEL 50 mg filmom obložene tablete

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna ovalna filmom obložena tableta s oznakom "BMS" utisnutom s jedne i oznakom "528" s druge strane.

SPRYCEL 70 mg filmom obložene tablete

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta s oznakom "BMS" utisnutom s jedne i oznakom "524" s druge strane.

SPRYCEL 80 mg filmom obložene tablete

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna trokutasta filmom obložena tableta s oznakom "BMS 80" utisnutom s jedne i oznakom "855" s druge strane.

SPRYCEL 100 mg filmom obložene tablete

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna ovalna filmom obložena tableta s oznakom "BMS 100" utisnutom s jedne i oznakom "852" s druge strane.

SPRYCEL 140 mg filmom obložene tablete

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta s oznakom "BMS 140" utisnutom s jedne i oznakom "857" s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SPRYCEL je indiciran u liječenju odraslih bolesnika kod:

- novodijagnosticirane kronične mijeloične leukemije (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+) u kroničnoj fazi.
- kronične faze, faze ubrzanja ili faze blastne krize KML uz nepodnošenje ili otpornost na prethodnu terapiju, uključujući imatinib.
- Ph+ akutne limfoblastične leukemije (ALL) i limfoidne blastične KML uz nepodnošenje ili otpornost na prethodnu terapiju.

SPRYCEL je indiciran u liječenju pedijatrijskih bolesnika kod:

- novodijagnosticiranog Ph+ KML u kroničnoj fazi ili Ph+ KML u kroničnoj fazi u bolesnika koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju, uključujući imatinib.
- novodijagnosticiranog Ph+ ALL u kombinaciji s kemoterapijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s leukemijom.

Doziranje

Odrasli bolesnici

Preporučena početna doza dasatiniba u kroničnoj fazi KML iznosi 100 mg jedanput dnevno.

Preporučena početna doza dasatiniba u fazi ubrzanja, fazi mijeloidne ili limfoidne blastne krize (uznapredovala faza) KML ili Ph+ ALL iznosi 140 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (Ph+ KML u kroničnoj fazi i Ph+ ALL)

Doziranje za djecu i adolescente temelji se na tjelesnoj težini (vidjeti Tablicu 1). Dasatinib se primjenjuje peroralno jedanput dnevno u obliku SPRYCEL filmom obloženih tableta ili SPRYCEL praška za oralnu suspenziju (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za SPRYCEL prašak za oralnu

suspenziju). Svaka 3 mjeseca, a po potrebi i češće, dozu treba ponovno izračunati na temelju promjena u tjelesnoj težini. Tableta se ne preporučuje za bolesnike koji teže manje od 10 kg; u tih bolesnika treba koristiti prašak za oralnu suspenziju. Preporučuje se povećati ili smanjiti dozu na temelju odgovora i podnošljivosti lijeka kod pojedinog bolesnika. Nema iskustva s liječenjem lijekom SPRYCEL u djece mlađe od godinu dana.

SPRYCEL filmom obložene tablete i SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju nisu bioekvivalentni. Bolesnici koji mogu progutati tablete i žele prijeći sa SPRYCEL praška za oralnu suspenziju na SPRYCEL tablete, odnosno bolesnici koji ne mogu progutati tablete i žele prijeći s tableta na oralnu suspenziju, mogu to učiniti pod uvjetom da se slijede točne preporuke za doziranje za odabrani farmaceutski oblik.

Preporučena početna dnevna doza SPRYCEL tableta u pedijatrijskih bolesnika prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1: Doza SPRYCEL tableta za pedijatrijske bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi ili Ph+ ALL

Tjelesna težina (kg) ^a	Dnevna doza (mg)
od 10 do manje od 20 kg	40 mg
od 20 do manje od 30 kg	60 mg
od 30 do manje od 45 kg	70 mg
najmanje 45 kg	100 mg

^a Tableta se ne preporučuje za bolesnike koji teže manje od 10 kg; u tih bolesnika treba koristiti prašak za oralnu suspenziju.

Trajanje liječenja

U kliničkim se ispitivanjima liječenje lijekom SPRYCEL u odraslih s Ph+ KML u kroničnoj fazi, KML u fazi ubrzanja, fazi mijeloidne ili limfoidne blastne krize (uznapredovala faza) ili Ph+ ALL te u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi nastavilo do progresije bolesti ili dok ga bolesnik više nije mogao podnositi. Učinak prekida liječenja na dugoročan ishod bolesti nakon postizanja citogenetskog ili molekularnog odgovora [uključujući potpun citogenetski odgovor (engl. *complete cytogenetic response*, CCyR), značajan molekularni odgovor (engl. *major molecular response*, MMR) i MR4,5] nije ispitivan.

U kliničkim se ispitivanjima SPRYCEL u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL primjenjivao kontinuirano, kao dodatak uzastopnim blokovima osnovne kemoterapije, tijekom najviše dvije godine. U bolesnika koji se zatim podvrgnu presađivanju matičnih stanica SPRYCEL se može primjenjivati još godinu dana nakon presađivanja.

Da bi se postigla preporučena doza, SPRYCEL je dostupan u obliku filmom obloženih tableta od 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg te u obliku praška za oralnu suspenziju (koncentracija suspenzije nakon rekonstitucije iznosi 10 mg/ml). Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na temelju kliničkog odgovora bolesnika i podnošljivosti lijeka.

Postupno povećanje doze

U kliničkim je ispitivanjima u odraslih bolesnika s KML i Ph+ ALL povećanje doze na 140 mg jedanput dnevno (kronična faza KML) ili 180 mg jedanput dnevno (uznapredovala faza KML ili Ph+ ALL) bilo dopušteno u bolesnika koji nisu postigli hematološki ili citogenetski odgovor na preporučenu početnu dozu.

Postupno povećavanje doze prikazano u Tablici 2 preporučuje se za pedijatrijske bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi koji ne postignu hematološki, citogenetski i molekularni odgovor u preporučenim vremenskim točkama prema trenutno važećim smjernicama za liječenje i koji podnose liječenje.

Tablica 2: Postupno povećanje doze za pedijatrijske bolesnike Ph+ KML u kroničnoj fazi

	Doza (maksimalna dnevna doza)	
	Početna doza	Povećanje doze
Tablete	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Postupno povećavanje doze za pedijatrijske bolesnike s Ph+ ALL se ne preporučuje jer se u tih bolesnika SPRYCEL primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom.

Prilagodba doze lijeka zbog nuspojava

Mijelosupresija

U kliničkim je ispitivanjima mijelosupresija obuzdavana preskakanjem doze, smanjenjem doze ili prekidom ispitivanja lijeka. Transfuzija trombocita i transfuzija eritrocita primjenjivane su po potrebi. Hematopoetski faktor rasta primjenjivan je u bolesnika s rezistentnom mijelosupresijom.

Smjernice za prilagodbu doze u odraslih sažeto su prikazane u Tablici 3, a za pedijatrijske bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi u Tablici 4. Smjernice za pedijatrijske bolesnike s Ph+ ALL liječene u kombinaciji s kemoterapijom navedene su u zasebnom odlomku ispod tablica.

Tablica 3: Prilagodbe doze zbog neutropenije i trombocitopenije u odraslih

Odrasli u kroničnoj fazi KML (početna doza od 100 mg jedanput dnevno)	ABN $<0,5 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$	1 Prekinuti liječenje dok ABN ne bude $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Nastaviti liječenje dozom kojom je i započelo. 3 Ako su trombociti $<25 \times 10^9/l$ i/ili se ABN smanjio na $<0,5 \times 10^9/l$ tijekom >7 dana, ponoviti 1. korak, a liječenje nastaviti smanjenom dozom od 80 mg jedanput dnevno za drugu epizodu. Kod treće epizode potrebno je daljnje smanjenje doze na 50 mg jedanput dnevno (za novodijagnosticirane bolesnike) ili prekidanje terapije (u bolesnika koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju uključujući imatinib).
Odrasli u fazi ubrzanja i blastnoj fazi KML i Ph+ ALL (početna doza od 140 mg jedanput dnevno)	ABN $<0,5 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<10 \times 10^9/l$	1 Provjeriti povezanost citopenije s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2 Ako citopenija nije povezana s leukemijom, prekinuti liječenje dok ABN ne bude $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$ pa nastaviti liječenje dozom kojom se i započelo. 3 Ako se ponovno javi citopenija, ponoviti 1. korak, a liječenje nastaviti dozom manjom od 100 mg jedanput dnevno (druga epizoda) ili 80 mg jedanput dnevno (treća epizoda). 4 Ako je citopenija povezana s leukemijom, razmotriti postupno povećanje doze na 180 mg jedanput dnevno.

ABN: apsolutni broj neutrofila.

Tablica 4: Prilagodbe doze zbog neutropenije i trombocitopenije u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi

	Doza (maksimalna dnevna doza)		
	Prvobitna početna doza	Smanjenje doze za jednu razinu	Smanjenje doze za dvije razine
1. Ako citopenija potraje dulje od 3 tjedna, provjeriti je li povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži).	Tablete 40 mg	20 mg	*
	60 mg	40 mg	20 mg
	70 mg	60 mg	50 mg
	100 mg	80 mg	70 mg
2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, prekinuti liječenje dok ABN ne bude $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$ pa nastaviti liječenje početnom dozom ili smanjenom dozom.			
3. Ako se citopenija ponovno javi, ponoviti aspirat/biopsiju koštane srži i nastaviti liječenje smanjenom dozom.			

ABN: apsolutni broj neutrofila

*nije dostupna tableta u nižoj dozi

Ako u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi ponovno nastupe neutropenija ili trombocitopenija ≥ 3 . stupnja tijekom potpunog hematološkog odgovora, primjenu lijeka SPRYCEL potrebno je privremeno prekinuti, a zatim nastaviti liječenje smanjenom dozom. Po potrebi treba privremeno smanjiti dozu u slučaju citopenije srednjeg stupnja i odgovora bolesti.

U pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL ne preporučuje se prilagođavanje doze u slučaju hematoloških toksičnosti 1. - 4. stupnja. Ako se zbog neutropenije i/ili trombocitopenije sljedeći blok terapije mora odgoditi za više od 14 dana, primjenu lijeka SPRYCEL potrebno je privremeno prekinuti, a zatim nastaviti s primjenom iste doze kada se započne novi blok terapije. Ako neutropenija i/ili trombocitopenija ustraju, pa se sljedeći blok terapije odgodi za još 7 dana, potrebno je provesti ocjenu koštane srži kako bi se odredili celularnost i postotak blasta. Ako je celularnost koštane srži $< 10\%$, liječenje lijekom SPRYCEL potrebno je privremeno prekinuti dok ABN ne bude $> 500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), kada se liječenje može nastaviti punom dozom. Ako je celularnost koštane srži $> 10\%$, može se razmotriti nastavak liječenja lijekom SPRYCEL.

Nehematološke nuspojave

Ako se javi umjerena, nehematološka nuspojava 2. stupnja na dasatinib, liječenje treba obustaviti sve do povlačenja nuspojave ili povratka na početno stanje. Ako se nuspojava pojavila prvi put, liječenje treba nastaviti istom dozom, a ako se radilo o ponovnom nastupu nuspojave, dozu treba smanjiti. Ako se uz liječenje dasatinibom razvije teška nehematološka nuspojava 3. ili 4. stupnja, liječenje se mora obustaviti sve dok se nuspojava ne povuče. Nakon toga može se nastaviti s liječenjem na odgovarajući način uz manju dozu, ovisno o početnoj težini nuspojave. U bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji su primali 100 mg jedanput dnevno, preporučuje se smanjiti dozu na 80 mg jedanput dnevno uz daljnje smanjenje doze od 80 mg jedanput dnevno na 50 mg jedanput dnevno, ukoliko je preporučeno. U bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi ili s Ph+ ALL koji primaju 140 mg jedanput dnevno, preporučuje se smanjiti dozu na 100 mg jedanput dnevno uz daljnje smanjenje sa 100 mg jedanput dnevno na 50 mg jedanput dnevno, ako je potrebno. U pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji imaju nehematološke nuspojave treba se pridržavati prethodno navedenih preporuka za smanjenje doze u slučaju hematoloških nuspojave. U pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL koji imaju nehematološke nuspojave po potrebi treba smanjiti dozu za jednu razinu, u skladu s prethodno navedenim preporukama za smanjenje doze u slučaju hematoloških nuspojave.

Pleuralni izljev

Ako se dijagnosticira pleuralni izljev, treba prekinuti primjenu dasatiniba sve dok se bolesnika ne pregleda, do povlačenja simptoma ili do povratka na početno stanje. Ako se ova epizoda ne poboljša u roku od približno tjedan dana, treba razmotriti primjenu diuretika ili kortikosteroida ili obaju istodobno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nakon povlačenja prve epizode, treba razmotriti ponovno uvođenje dasatiniba u istoj dozi. Nakon povlačenja naredne epizode, treba ponovno uvesti dasatinib u dozi nižoj za jednu razinu. Nakon povlačenja teške (3. ili 4. stupanj) epizode, liječenje se može prema potrebi nastaviti smanjenom dozom, ovisno o početnoj težini nuspojave.

Smanjenje doze kod istodobne primjene snažnih inhibitora CYP3A4

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 i uzimanje soka od grejpa zajedno s lijekom SPRYCEL (vidjeti dio 4.5). Ako je moguće, za istodobnu primjenu treba odabrati neki drugi lijek, koji ne inhibira ili minimalno inhibira enzimsku aktivnost. Ako se SPRYCEL mora primjenjivati istodobno sa snažnim inhibitorom CYP3A4, potrebno je razmotriti smanjenje doze na:

- 40 mg na dan u bolesnika koji uzimaju SPRYCEL tablete u dozi od 140 mg dnevno
- 20 mg na dan u bolesnika koji uzimaju SPRYCEL tablete u dozi od 100 mg dnevno
- 20 mg na dan u bolesnika koji uzimaju SPRYCEL tablete u dozi od 70 mg dnevno

U bolesnika koji uzimaju SPRYCEL u dozi od 60 mg ili 40 mg dnevno potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka SPRYCEL do prestanka liječenja inhibitorom CYP3A4 ili prelazak na nižu dozu primjenom praška za oralnu suspenziju (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju). Potrebno je razdoblje ispiranja od približno 1 tjedna između prekida primjene inhibitora i ponovnog uvođenja lijeka SPRYCEL.

Predviđa se da će tako smanjene doze lijeka SPRYCEL prilagoditi područje ispod krivulje (AUC) do raspona zabilježenog bez inhibitora CYP3A4; međutim, nisu dostupni klinički podaci za takve prilagođene doze u bolesnika koji primaju snažne inhibitore CYP3A4. Ako bolesnik ne podnosi SPRYCEL nakon smanjenja doze, treba obustaviti primjenu snažnog inhibitora CYP3A4 ili privremeno prekinuti primjenu lijeka SPRYCEL do prestanka liječenja inhibitorom. Nakon prekida liječenja inhibitorom potrebno je razdoblje ispiranja od približno 1 tjedna prije nego što se poveća doza lijeka SPRYCEL.

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih bolesnika nisu primijećene klinički važne razlike u farmakokinetici povezane s dobi. Nije potrebna nikakva posebna preporuka za doziranje u starijih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Ipak, SPRYCEL se mora koristiti s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena klinička ispitivanja SPRYCELA u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (ispitivanje u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi isključilo je bolesnike s koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila >3 puta veća od gornje granice normalnog raspona, a ispitivanja u bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju imatinibom isključila su bolesnike s koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila >1,5 puta veća od gornje granice normalnog raspona). Budući da je bubrežni klirens dasatiniba i njegovih metabolita <4%, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ne očekuje se smanjenje ukupnog klirensa iz tijela.

Način primjene

SPRYCEL se mora primijeniti peroralno.

Filmom obložene tablete ne smiju se drobiti, rezati niti žvakati, kako bi se održala dosljednost doziranja i smanjio rizik dodira s kožom; moraju se progutati cijele. Filmom obložene tablete ne smiju se otapati jer je izloženost lijeku u bolesnika koji uzmu rastopljenu tabletu manja nego u onih koji progutaju cijelu tabletu. Za pedijatrijske bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi i Ph+ ALL te odrasle

bolesnike s KML u kroničnoj fazi koji ne mogu progutati tablete dostupan je i SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju.

SPRYCEL se može uzimati uz obrok ili bez njega, ali se mora uzimati uvijek dosljedno ili ujutro ili navečer (vidjeti dio 5.2). SPRYCEL se ne smije uzimati s grejpom ni sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Klinički značajne interakcije

Dasatinib je supstrat i inhibitor citokroma P450 (CYP) 3A4. Stoga postoji mogućnost interakcije s drugim istodobno primijenjenim lijekovima koji se metaboliziraju primarno preko CYP3A4 ili moduliraju aktivnost tog enzima (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i lijekova ili tvari koje potentno inhibiraju CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok od grejpa) može povećati izloženost dasatinibu. Stoga se u bolesnika koji primaju dasatinib ne preporučuje istodobna primjena potentnih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ili biljni pripravci koji sadrže *Hypericum perforatum*, također poznatu pod imenom „gospina trava“) mogu znatno smanjiti izloženost dasatinibu i time povećati rizik od neuspjeha liječenja. Stoga je u bolesnika koji primaju dasatinib potrebno odabrati zamjenske lijekove s manjim potencijalom za indukciju CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i supstrata CYP3A4 može povećati izloženost supstratu CYP3A4. Stoga je potreban oprez kada se dasatinib primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 koji imaju uzak terapijski indeks, kao što su astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i antagonista histaminskih H₂ receptora (npr. famotidin), inhibitora protonske pumpe (npr. omeprazol) ili aluminijevog hidroksida/magnezijevog hidroksida može smanjiti izloženost dasatinibu. Zbog toga se ne preporučuje istodobna primjena antagonista H₂ receptora i inhibitora protonske pumpe, dok se pripravci s aluminijevim hidroksidom ili magnezijevim hidroksidom moraju primijeniti najmanje 2 sata prije ili 2 sata poslije primjene dasatiniba (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Prema podacima iz farmakokinetičkih ispitivanja jednokratne doze bolesnici s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu (vidjeti dio 5.2). Zbog ograničenja ovog kliničkog ispitivanja, oprez je potreban pri primjeni dasatiniba kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom.

Važne nuspojave

Mijelosupresija

Liječenje dasatinibom povezano je s anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Njihova je pojava ranija i češća u bolesnika u uznapređenoj fazi KML ili Ph⁺ ALL nego u onih u kroničnoj fazi KML. U odraslih bolesnika u uznapređenoj fazi KML ili Ph⁺ ALL liječenih dasatinibom u monoterapiji, potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku svakog tjedna tijekom prva 2 mjeseca liječenja, a nakon toga jedanput mjesečno ili prema kliničkoj indikaciji. U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi, kompletnu krvnu sliku treba raditi svaka 2 tjedna tijekom 12 tjedana, a zatim svaka 3 mjeseca nakon toga ili prema kliničkoj indikaciji. U pedijatrijskih bolesnika s Ph⁺ ALL liječenih dasatinibom u kombinaciji s kemoterapijom kompletnu krvnu sliku treba napraviti prije početka svakog bloka kemoterapije i prema kliničkoj indikaciji. Tijekom konsolidacijskih blokova

kemoterapije kompletnu krvnu sliku treba raditi svaka 2 dana do oporavka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Mijelosupresija je obično reverzibilna i najčešće se zbrinjava privremenim prekidom primjene ili smanjenjem doze dasatiniba.

Krvarenje

U bolesnika s KML u kroničnoj fazi (n=548), 5 bolesnika (1%) koji su primali dasatinib imali su 3. ili 4. stupanj krvarenja. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi koji su primali preporučenu dozu lijeka SPRYCEL (n=304), teško krvarenje u središnji živčani sustav (CNS) nastupilo je u 1% bolesnika. Jedan je slučaj imao smrtni ishod i bio je povezan s trombocitopenijom 4. stupnja prema općim kriterijima toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria* - CTC).

Gastrointestinalno krvarenje 3. ili 4. stupnja nastupilo je u 6% bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi i općenito je zahtijevalo prekid liječenja i primjenu transfuzije. Druga krvarenja 3. ili 4. stupnja javila su se u 2% bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi. U tih bolesnika većina nuspojava povezanih s krvarenjima bila je povezana s trombocitopenijom 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.8). Dodatno, određivanje trombocita *in vitro* i *in vivo* sugerira da liječenje lijekom SPRYCEL reverzibilno utječe na aktivaciju trombocita.

Nužno je biti na oprezu ako bolesnici moraju uzimati lijekove koji inhibiraju funkciju trombocita ili antikoagulanse.

Zadržavanje tekućine

Dasatinib je povezan sa zadržavanjem tekućine. U kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 60 mjeseci praćenja, 3. ili 4. stupanj zadržavanja tekućine bio je zabilježen u 13 bolesnika (5%) u skupini liječenoj dasatinibom te u 2 bolesnika (1%) u skupini liječenoj imatinibom (vidjeti dio 4.8). Među svim bolesnicima s KML u kroničnoj fazi liječenima lijekom SPRYCEL, teško zadržavanje tekućine primijećeno je u 32 bolesnika (6%) koja su SPRYCEL primala u preporučenoj dozi (n=548). U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi ili pH+ ALL koji su primali SPRYCEL u preporučenoj dozi (n=304), zadržavanje tekućine 3. ili 4. stupnja bilo je prijavljeno u 8% bolesnika, uključujući pleuralni izljev 3. ili 4. stupnja u 7% i perikardijalni izljev 3. ili 4. stupnja u 1% bolesnika. Među tim je bolesnicima plućni edem 3. ili 4. stupnja bio prijavljen u 1% bolesnika, jednako kao i plućna hipertenzija.

U bolesnika koji razviju simptome koji upućuju na pleuralni izljev, kao što su dispneja ili suhi kašalj, mora se napraviti rendgensku snimku pluća. Pleuralni izljev stupnja 3. ili 4. može zahtijevati izvođenje torakocenteze i terapiju kisikom. Nuspojave zadržavanja tekućine uglavnom su bile zbrinute uvođenjem potpornih mjera koje su uključivale primjenu diuretika i kratkotrajnu primjenu steroida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). U bolesnika u dobi od 65 ili više godina veća je vjerojatnost pleuralnog izljeva, dispneje, kašlja, perikardijalnog izljeva i kongestivnog zatajenja srca nego u mlađih bolesnika, pa stoga stariji bolesnici moraju biti strogo nadzirani. U bolesnika s pleuralnim izljevom prijavljeni su i slučajevi hiloraksa (vidjeti dio 4.8).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Prijavljen je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena kateterizacijom desne strane srca) povezan s liječenjem dasatinibom (vidjeti dio 4.8). U ovim je slučajevima PAH bio zabilježen nakon početka terapije dasatinibom, uključujući i nakon više od jedne godine liječenja.

Prije početka liječenja dasatinibom bolesnike se mora pregledati na znakove i simptome eventualnih podležućih bolesti srca ili pluća. Na početku liječenja mora se napraviti ultrazvuk srca u svakog bolesnika u kojeg postoje simptomi bolesti srca te razmotriti potrebu ultrazvuka srca u bolesnika u kojih postoje rizični faktori za bolesti srca ili pluća. U bolesnika koji razviju dispneju i umor nakon početka terapije mora se razmotriti uobičajena etiologija tih simptoma, uključujući pleuralni izljev, plućni edem, anemiju ili infiltraciju pluća. U skladu s preporukama za liječenje nehematoloških nuspojava (vidjeti dio 4.2), za vrijeme ove evaluacije mora se smanjiti dozu dasatiniba ili prekinuti njegovu primjenu. Ako se ne pronađe objašnjenje ili uzrok ili ako nema poboljšanja na smanjenje doze ili prekid terapije, mora se razmotriti dijagnozu PAH-a. Dijagnostička obrada mora slijediti i biti u skladu sa standardnim smjernicama. Ako se potvrdi PAH, primjena dasatiniba mora se trajno

prekinuti. Praćenje bolesnika mora biti u skladu sa standardnim smjernicama. Nakon prestanka terapije dasatinibom u bolesnika s PAH-om koji su primali dasatinib opažena su poboljšanja hemodinamskih i kliničkih parametara.

Produženje QT intervala

Podaci iz ispitivanja *in vitro* pokazuju da dasatinib može produžiti repolarizaciju srčane klijetke (QT interval) (vidjeti dio 5.3). Od 258 bolesnika liječenih dasatinibom i 258 bolesnika liječenih imatinibom u ispitivanju faze III terapije novodijagnosticirane KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 60 mjeseci praćenja, po 1 bolesnik (< 1%) u svakoj skupini imao je produljenje QTc intervala koje je bilo prijavljeno kao nuspojava. Medijan promjene QTcF u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 3,0 msek u bolesnika liječenih dasatinibom u odnosu na 8,2 msek u bolesnika liječenih imatinibom. Po jedan bolesnik (<1%) u svakoj skupini imao je QTcF >500 msek. U 865 bolesnika s leukemijom koji su bili liječeni dasatinibom u kliničkim ispitivanjima faze II, prosječne promjene od početnih vrijednosti QTc intervala prema Fridericija metodi (QTcF) iznosile su 4-6 msek; gornje granice 95% intervala pouzdanosti za sve prosječne promjene u odnosu na početne vrijednosti bile su <7 msek (vidjeti dio 4.8).

Produženja QTc intervala bila su prijavljena kao nuspojava u 15 (1%) od 2182 bolesnika koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju imatinibom, a koji su primali dasatinib u kliničkim ispitivanjima. U 21 bolesnika (<1%) zabilježen je QTcF >500 msek.

Dasatinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili u kojih se može razviti produženje QTc intervala. To uključuje bolesnike s hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, bolesnike s kongenitalnim sindromom dugog QT intervala, bolesnike koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala te bolesnike na kumulativno visokoj dozi antraciklinske terapije. Hipokalijemija ili hipomagnezijemija moraju se korigirati prije primjene dasatiniba.

Srčane nuspojave

Dasatinib je ispitivan u randomiziranom kliničkom ispitivanju u 519 bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi u koje su bili uključeni bolesnici s postojećom srčanom bolešću. Srčane nuspojave kao što su kongestivno zatajivanje srca/srčana disfunkcija, perikardijalni izljev, aritmije, palpitacije, produljenje QT intervala i infarkt miokarda (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) bile su zabilježene u bolesnika koji su uzimali dasatinib. Srčane nuspojave bile su češće u bolesnika s rizičnim faktorima ili srčanom bolešću u anamnezi. Bolesnici s rizičnim faktorima (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest) ili srčanom bolešću u anamnezi (npr. prethodna perkutana koronarna intervencija, potvrđena bolest koronarnih arterija) moraju se pažljivo nadzirati zbog kliničkih znakova i simptoma koji upućuju na disfunkciju srca, kao što su bol u prsištu, nedostatak zraka i dijaforeza.

Ako se razviju ti klinički znakovi ili simptomi, liječnicima se savjetuje da privremeno prekinu primjenu dasatiniba i razmotre potrebu za primjenom neke druge terapije specifične za KML. Nakon povlačenja tih znakova i simptoma, a prije nastavka liječenja dasatinibom, mora se izvršiti procjena srčane funkcije. Dasatinib se može nastaviti primjenjivati u prethodnoj dozi u slučaju da su nuspojave bile blage/umjerene (≤ 2 stupnja) ili u smanjenoj dozi u slučaju teških nuspojava (≥ 3 stupnja) (vidjeti dio 4.2). Bolesnike u kojih se nastavlja liječenje mora se periodički kontrolirati.

Bolesnici s nekontroliranom ili značajnom kardiovaskularnom bolešću nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Trombotska mikroangiopatija (TMA)

Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze povezani su s trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući pojedinačne slučajeve prijavljene kod primjene lijeka SPRYCEL (vidjeti dio 4.8). Ako laboratorijski ili klinički nalazi u bolesnika koji prima SPRYCEL upućuju na TMA, potrebno je prekinuti liječenje lijekom SPRYCEL i provesti temeljitu ocjenu radi utvrđivanja TMA, uključujući određivanje aktivnosti enzima ADAMTS13 i prisutnosti protutijela na ADAMTS13. Ako je razina protutijela na ADAMTS13 povišena, a aktivnost enzima ADAMTS13 niska, liječenje lijekom SPRYCEL ne smije se nastaviti.

Ponovna aktivacija hepatitisa B

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda. Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja SPRYCELOM. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje SPRYCELOM, potrebno je pozorno nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

Učinci na rast i razvoj u pedijatrijskih bolesnika

U ispitivanjima lijeka SPRYCEL provedenima u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi koji su bili otporni na imatinib/nisu podnosili imatinib i prethodno neličenih pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi, lijekom uzrokovani štetni događaji povezani s rastom i razvojem kostiju su nakon najmanje 2 godine liječenja prijavljeni u 6 (4,6%) bolesnika, a jedan od njih bio je teškog intenziteta (zastoj u rastu 3. stupnja). Tih 6 slučajeva uključivalo je slučajeve kasnog srastanja epifize, osteopenije, zastoja u rastu i ginekomastije (vidjeti dio 5.1). Ove je rezultate teško tumačiti u kontekstu kroničnih bolesti kao što je KML i zahtijevaju dugoročno praćenje.

U ispitivanjima lijeka SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom provedenima u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ ALL, lijekom uzrokovani štetni događaji povezani s rastom i razvojem kostiju su nakon najviše 2 godine liječenja prijavljeni u 1 (0,6%) bolesnika. Radilo se o osteopeniji 1. stupnja.

Zaostajanje u rastu primijećeno je u pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Nakon najviše 2 godine liječenja, zabilježen je silazni trend u očekivanoj visini, za isti stupanj koji je zabilježen kod primjene samo kemoterapije, bez utjecaja na očekivanu tjelesnu težinu i indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) te bez povezanosti s hormonskim poremećajima ili drugim odstupanjima u rezultatima laboratorijskih parametara. Preporučuje se praćenje rasta i razvoja kostiju u pedijatrijskih bolesnika.

Pomoćne tvari

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelatne tvari koje mogu povećati koncentraciju dasatiniba u plazmi

In vitro ispitivanja pokazuju da je dasatinib supstrat enzima CYP3A4. Istodobna primjena dasatiniba i lijekova ili tvari koje su potentni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok od grejpa) može povećati izloženost dasatinibu. Stoga se u bolesnika koji primaju dasatinib ne preporučuje sistemska primjena potentnog inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Na temelju ispitivanja *in vitro*, vezanje dasatiniba za proteine plazme pri klinički značajnim koncentracijama iznosi oko 96%. Nisu provedena ispitivanja kojima bi se mogle utvrditi interakcije dasatiniba s lijekovima vezanima na proteine. Nije poznato u kojoj mjeri dasatinib može istisnuti druge lijekove iz veze s bjelancevinama i obrnuto te koliki to ima klinički značaj.

Djelatne tvari koje mogu smanjiti koncentraciju dasatiniba u plazmi

Kad se dasatinib primijenio nakon 8 dana svakodnevne primjene 600 mg rifampicina, potentnog induktora CYP3A4, AUC dasatiniba smanjio se za 82%. Drugi lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili biljni pripravci koji sadrže *Hypericum perforatum*, poznatu i kao „gospina trava“) također mogu pojačati metabolizam i smanjiti koncentraciju dasatiniba u plazmi. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena potentnih induktora CYP3A4 i dasatiniba. U bolesnika u kojih je indicirana primjena rifampicina ili drugih induktora CYP3A4 moraju se koristiti zamjenski lijekovi koji slabije induciraju taj enzim. Dopuštena je istodobna primjena dasatiniba s deksametazonom, slabim induktorom CYP3A4; kod istodobne primjene s deksametazonom očekuje se smanjenje AUC dasatiniba za približno 25%, što vjerojatno nije klinički značajno.

Antagonisti histaminskih H₂ receptora i inhibitori protonske pumpe

Dugotrajna supresija sekrecije želučane kiseline antagonistima H₂ receptora ili inhibitorima protonske pumpe (npr. famotidin ili omeprazol) vjerojatno će smanjiti izloženost dasatinibu. U ispitivanju pojedinačne doze u zdravih ispitanika, primjenom famotidina 10 sati prije pojedinačne doze lijeka SPRYCEL smanjila se izloženost dasatinibu za 61%. U ispitivanju 14 zdravih ispitanika, jednokratna primjena doze lijeka SPRYCEL od 100 mg 22 sata nakon četverodnevne primjene doze omeprazola od 40 mg u stanju dinamičke ravnoteže smanjila je AUC dasatiniba za 43%, a C_{max} dasatiniba za 42%. U bolesnika koji primaju SPRYCEL mora se razmotriti primjena antacida umjesto antagonista H₂ receptora ili inhibitora protonske pumpe (vidjeti dio 4.4).

Antacidi

Neklinički podaci pokazuju da topljivost dasatiniba ovisi o pH. U zdravih je ispitanika istodobna primjena antacida od aluminijevog hidroksida ili magnezijevog hidroksida i lijeka SPRYCEL smanjila AUC lijeka SPRYCEL nakon pojedinačne doze za 55% te C_{max} za 58%. Međutim, kad su antacidi bili primijenjeni 2 sata prije pojedinačne doze lijeka SPRYCEL, nisu bile opažene nikakve značajne promjene u koncentraciji dasatiniba ili izloženosti dasatinibu. Stoga se antacidi mogu primijeniti najmanje 2 sata prije ili 2 sata poslije primjene lijeka SPRYCEL (vidjeti dio 4.4).

Djelatne tvari čije su koncentracije u plazmi promijenjene zbog dasatiniba

Istodobna primjena dasatiniba i supstrata CYP3A4 može povisiti izloženost supstratu CYP3A4. U ispitivanju u zdravih ispitanika, pojedinačna doza od 100 mg dasatiniba povećala je AUC i C_{max} izloženosti simvastatinu, poznatom supstratu CYP3A4, za 20% odnosno za 37%. Ne može se isključiti mogućnost da su takvi učinci još veći nakon višestrukih doza dasatiniba. Zbog toga se supstrate CYP3A4 za koje se zna da imaju uski terapijski indeks (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi [ergotamin, dihidroergotamin]) mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju dasatinib (vidjeti dio 4.4).

Podaci iz ispitivanja *in vitro* pokazuju da postoji i potencijalni rizik od interakcije sa supstratima CYP2C8, kao što su glitazoni.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Muškarci i žene u reproduktivnoj dobi koji su spolno aktivni trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja.

Trudnoća

Iskustva u ljudi ukazuju na sumnju da dasatinib uzrokuje kongenitalne malformacije uključujući oštećenje neuralne cijevi i štetan farmakološki učinak na fetus ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

SPRYCEL se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje dasatinibom. U slučaju da se SPRYCEL primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnicu se mora informirati o potencijalnim rizicima za fetus.

Dojenje

Informacije o izlučivanju dasatiniba u majčino mlijeko u ljudi ili životinja nedostadne su ili ograničene. Fizikalno-kemijski i dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci ukazuju na to da se dasatinib u ljudi izlučuje u majčino mlijeko i ne može se isključiti rizik za dojenče.

Za vrijeme liječenja lijekom SPRYCEL dojenje se mora prekinuti.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama liječenje dasatinibom nije utjecalo na plodnost mužjaka ni ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Liječnici i drugi zdravstveni radnici trebaju savjetovati muškarce odgovarajuće dobi o mogućim učincima lijeka SPRYCEL na plodnost. To savjetovanje može uključivati razmatranje mogućnosti pohranjivanja sperme.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

SPRYCEL malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike se mora upozoriti na nuspojave poput omaglice ili zamagljenog vida, koje se mogu javiti tijekom liječenja dasatinibom. Stoga se mora preporučiti oprez pri upravljanju vozilima i radu na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci navedeni u nastavku odražavaju izloženost lijeku SPRYCEL u monoterapiji u svim dozama koje su se ispitivale u kliničkim ispitivanjima (N=2900), a obuhvaćaju 324 odrasla bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi, 2388 odraslih bolesnika s Ph+ ALL ili KML u kroničnoj ili uznapredovaloj fazi koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili te 188 pedijatrijskih bolesnika.

U 2712 odraslih bolesnika s KML u kroničnoj fazi, KML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL, medijan trajanja liječenja iznosio je 19,2 mjeseca (raspon 0-93,2 mjeseca). U randomiziranom ispitivanju provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi, medijan trajanja liječenja iznosio je približno 60 mjeseci. Medijan trajanja liječenja u 1618 odraslih bolesnika s KML u kroničnoj fazi iznosio je 29 mjeseci (raspon 0-92,9 mjeseci). Medijan trajanja liječenja u 1094 odrasla bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL iznosio je 6,2 mjeseca (raspon 0-93,2 mjeseca). Medijan trajanja liječenja među 188 bolesnika u pedijatrijskim ispitivanjima iznosio je 26,3 mjeseca (raspon 0-99,6 mjeseci). U podskupini od 130 pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi liječenih lijekom SPRYCEL, medijan trajanja liječenja iznosio je 42,3 mjeseca (raspon 0,1-99,6 mjeseci).

Većina bolesnika koji su primali SPRYCEL u nekom je trenutku tijekom liječenja razvila nuspojave. U cjelokupnoj populaciji od 2712 odraslih ispitanika liječenih lijekom SPRYCEL, u njih 520 (19%) nastupile su nuspojave koje su dovele do prekida liječenja.

Cjelokupan sigurnosni profil lijeka SPRYCEL u pedijatrijskoj populaciji s Ph+ KML u kroničnoj fazi bio je sličan onome u odrasloj populaciji, neovisno o formulaciji, s time da u pedijatrijskih bolesnika nisu prijavljeni slučajevi perikardijalnog izljeva, pleuralnog izljeva, plućnog edema ni plućne hipertenzije. Od 130 pedijatrijskih ispitanika s KML u kroničnoj fazi liječenih lijekom SPRYCEL, u 2 (1,5%) bolesnika javile su se nuspojave koje su dovele do prekida liječenja.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće su nuspojave, osim promjena u laboratorijskim nalazima, bile prijavljene u bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL kao monoterapijom u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet (Tablica 5). Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka nakon stavljanja lijeka u promet).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5: Tablični sažetak nuspojava

Infekcije i infestacije	
<i>Vrlo često</i>	infekcije (uključujući bakterijske, virusne, gljivične, nespecificirane)
<i>Često</i>	upala pluća (uključujući bakterijsku, virusnu i gljivičnu), infekcije/upale gornjih dišnih putova, infekcija herpes virusom (uključujući citomegalovirus - CMV), infektivni enterokolitis, sepsa (uključujući manje česte slučajeve sa smrtnim ishodom)
<i>Nepoznato</i>	ponovna aktivacija hepatitisa B
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
<i>Vrlo često</i>	mijelosupresija (uključujući anemiju, neutropeniju, trombocitopeniju)
<i>Često</i>	febrilna neutropenija
<i>Manje često</i>	limfadenopatija, limfopenija
<i>Rijetko</i>	aplazija čiste crvene krvne loze
Poremećaji imunološkog sustava	
<i>Manje često</i>	preosjetljivost (uključujući nodozni eritem)
<i>Rijetko</i>	anafilaktički šok
Endokrini poremećaji	
<i>Manje često</i>	hipotireoza
<i>Rijetko</i>	hipertireoza, tireoiditis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
<i>Često</i>	poremećaji apetita ^a , hiperuricemija
<i>Manje često</i>	sindrom lize tumora, dehidracija, hipoalbuminemija, hiperkolesterolemija
<i>Rijetko</i>	šećerna bolest

Psihijatrijski poremećaji	
<i>Često</i>	depresija, nesanica
<i>Manje često</i>	anksioznost, konfuzno stanje, afektivna labilnost, smanjeni libido
Poremećaji živčanog sustava	
<i>Vrlo često</i>	glavobolja
<i>Često</i>	neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), omaglica, disgeuzija, somnolencija
<i>Manje često</i>	krvarenje u središnji živčani sustav ^{*b} , sinkope, tremor, amnezija, poremećaj ravnoteže
<i>Rijetko</i>	moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka, konvulzije, optički neuritis, paraliza VII moždanog živca, demencija, ataksija
Poremećaji oka	
<i>Često</i>	poremećaji vida (uključujući smetnje vida, zamagljen vid i smanjena oštrina vida), suhoća oka
<i>Manje često</i>	smetnje vida, konjunktivitis, fotofobija, pojačano suzenje
Poremećaji uha i labirinta	
<i>Često</i>	tinitus
<i>Manje često</i>	gubitak sluha, vrtoglavica
Srčani poremećaji	
<i>Često</i>	kongestivno zatajenje srca/srčana disfunkcija ^{*c} , perikardijalni izljev*, aritmije (uključujući tahikardiju), palpitacije
<i>Manje često</i>	infarkt miokarda (uključujući smrtni ishod)*, elektrokardiografski vidljivo produženje QT intervala*, perikarditis, ventrikularna aritmija (uključujući ventrikularnu tahikardiju), angina pectoris, kardiomegalija, abnormalnosti T-vala na elektrokardiogramu, povišene vrijednosti troponina
<i>Rijetko</i>	plućno srce, miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčani zastoj, produljenje PR intervala na elektrokardiogramu, bolest koronarnih arterija, pleuroperikarditis
<i>Nepoznato</i>	fibrilacija atrija/ undulacija atrija
Krvožilni poremećaji	
<i>Vrlo često</i>	krvarenje ^{*d}
<i>Često</i>	hipertenzija, naleti crvenila
<i>Manje često</i>	hipotenzija, tromboflebitis, tromboza
<i>Rijetko</i>	duboka venska tromboza, embolija, livedo reticularis
<i>Nepoznato</i>	trombotična mikroangiopatija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
<i>Vrlo često</i>	pleuralni izljev*, dispneja
<i>Često</i>	plućni edem*, plućna hipertenzija, plućni infiltrati, pneumonitis, kašalj
<i>Manje često</i>	plućna arterijska hipertenzija, bronhospazam, astma,*
<i>Rijetko</i>	plućna embolija, akutni respiratorni distress sindrom
<i>Nepoznato</i>	intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava	
<i>Vrlo često</i>	proljevi, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
<i>Često</i>	gastrointestinalno krvarenje*, kolitis (uključujući neutropenijski kolitis), gastritis, upala sluznica (uključujući mukozitis/stomatitis), dispepsija, distenzija abdomena, konstipacija, poremećaji mekih tkiva usne šupljine
<i>Manje često</i>	pankreatitis (uključujući akutni pankreatitis), ulkus u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, ezofagitis, ascites*, analna fisura, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolest
<i>Rijetko</i>	gastroenteropatija s gubitkom proteina, ileus, analna fistula
<i>Nepoznato</i>	fatalno gastrointestinalno krvarenje *
Poremećaji jetre i žuči	
<i>Manje često</i>	hepatitis, kolecistitis, kolestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Vrlo često</i>	kožni osip ^e
<i>Često</i>	alopecija, dermatitis (uključujući ekcem), pruritus, akne, suha koža, urtikarija, hiperhidroza

<i>Manje često</i>	neutrofilna dermatitoza, fotosenzibilnost, poremećaj pigmentacije, panikulitis, kožni ulkus, bulozna stanja, poremećaj noktiju, sindrom palmarno plantarne eritrodizestezijske (sindrom šake i stopala), poremećaj kose
<i>Rijetko</i>	leukocitoklastični vaskulitis, kožna fibroza
<i>Nepoznato</i>	Stevens-Johnson sindrom ^f
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i veznog tkiva	
<i>Vrlo često</i>	mišićno-koštana bol ^g
<i>Često</i>	artralgijska, mialgijska, mišićna slabost, mišićno-koštana ukočenost, spazam mišića
<i>Manje često</i>	rabdomioliza, osteonekroza, upala mišića, tendinitis, artritis
<i>Rijetko</i>	kasno srastanje epifiza, ^h zastoj u rastu ^h
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
<i>Manje često</i>	oštećenje funkcije bubrega (uključujući zatajenje bubrega), učestalo mokrenje, proteinurija
<i>Nepoznato</i>	nefrotski sindrom
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	
<i>Rijetko</i>	abortus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
<i>Manje često</i>	ginekomastija, menstrualni poremećaj
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
<i>Vrlo često</i>	periferni edem ⁱ , umor, pireksija, edem lica ^j
<i>Često</i>	astenija, bol, bol u prsištu, generalizirani edem ^{*k} , zimice
<i>Manje često</i>	malaksalost, drugi površinski edemi ^l
<i>Rijetko</i>	poremećaj hoda
Pretrage	
<i>Često</i>	smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
<i>Manje često</i>	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	
<i>Često</i>	kontuzije

^a Ukjučuje smanjen apetit, brz nastup osjećaja sitosti, pojačan apetit

^b Uključuje krvarenje u središnji živčani sustav, cerebralni hematoma, cerebralno krvarenje, ekstraduralni hematoma, intrakranijalno krvarenje, hemoragijski moždani udar, subarahnoidalno krvarenje, subduralni hematoma i subduralno krvarenje.

^c Uključuje povišene vrijednosti natriuretskog peptida tipa B (moždani natriuretski peptid), ventrikularnu disfunkciju, disfunkciju lijeve klijetke, disfunkciju desne klijetke, srčano zatajenje, akutno zatajenje srca, kronično zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, dijastoličku disfunkciju, smanjenje ejekeijske frakcije i zatajenje klijetke, zatajenje lijeve klijetke, zatajenje desne klijetke i ventrikularnu hipokineziju.

^d Isključuje gastrointestinalno krvarenje i krvarenje u središnji živčani sustav; ove su nuspojave prijavljene prema organskom sustavu pod poremećajima probavnog sustava odnosno poremećajima živčanog sustava.

^e Uključuje medikamentoznu erupciju, eritem, multififormni eritem, eritrozu, ekfolijativni osip, generalizirani eritem, genitalni osip, toplinski osip, milia, milijariju, pustuloznu psorijazu, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapulozni osip, papulozni osip, pruritički osip, pustulozni osip, vezikularni osip, ljuštenje kože, nadražnost kože, toksičnu kožnu erupciju, vezikularnu urtikariju i vaskulitični osip.

^f Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su pojedinačni slučajevi Stevens-Johnson sindroma. Nije se moglo utvrditi da li je ta mukokutana nuspojava direktno povezana s lijekom SPRYCEL ili s istodobno primjenjivanim lijekovima.

^g Mišićno koštana bol prijavljena tijekom liječenja ili nakon njegova prekida.

^h Prijavljeno često u pedijatrijskim ispitivanjima.

ⁱ Gravitacijski edem, lokalizirani edem, periferni edem.

^j Edem konjunktiva, edem oka, oticanje oka, edem vjeđa, edem lica, edem usana, makularni edem, edem usta, orbitalni edem, periorbitalni edem, oticanje lica.

^k Preopterećenje tekućinom, zadržavanje tekućine, gastrointestinalni edem, generalizirani edem, periferno oticanje, edem, edem zbog srčane bolesti, perinefritički izljev, postproceduralni edem, visceralni edem.

^l Oticanje genitalija, edem na mjestu incizije, genitalni edem, edem penisa, oticanje penisa, edem skrotuma, oticanje kože, oticanje testisa, vulvovaginalno oticanje.

^{*} Za detaljnije informacije, vidjeti dio Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Mijelosupresija

Liječenje lijekom SPRYCEL povezano je s anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Te se promjene ranije i češće javljaju u bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi i bolesnika s Ph+ ALL nego u bolesnika s KML u kroničnoj fazi (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje

U bolesnika koji su uzimali SPRYCEL zabilježene su nuspojave krvarenje povezane s lijekom u rasponu od petehija i epistakse do gastrointestinalnog krvarenja i krvarenja u središnji živčani sustav (CNS) 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Zadržavanje tekućine

Razne nuspojave poput pleuralnog izljeva, ascitesa, plućnog edema i perikardijalnog izljeva sa ili bez površinskih edema mogu se zajednički opisati kao “zadržavanje tekućine”. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja u ispitivanju provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi, nuspojave zadržavanja tekućine uzrokovani primjenom dasatiniba uključivali su pleuralni izljev (28%), površinski edem (14%), plućnu hipertenziju (5%), generalizirani edem (4%) i perikardijalni izljev (4%). Kongestivno zatajenje srca/srčana disfunkcija i plućni edem prijavljeni su u < 2% bolesnika.

Kumulativna stopa pleuralnog izljeva (svih stupnjeva) uzrokovana primjenom dasatiniba tijekom vremena iznosila je 10% nakon 12 mjeseci, 14% nakon 24 mjeseca, 19% nakon 36 mjeseci, 24% nakon 48 mjeseci i 28% nakon 60 mjeseci. Ukupno je 46 bolesnika liječenih dasatinibom imalo rekurentne pleuralne izljeve. U 17 bolesnika zabilježene su 2 odvojene nuspojave, u njih 6 zabilježene su 3 nuspojave, u 18 bolesnika zabilježeno je 4 – 8 nuspojava, dok je u 5 bolesnika zabilježeno > 8 epizoda pleuralnog izljeva.

Medijan vremena do nastupa prvog pleuralnog izljeva 1. ili 2. stupnja uzrokovanog primjenom dasatiniba iznosio je 114 tjedana (raspon: 4 - 299 tjedana). Manje od 10% bolesnika s pleuralnim izljevom imalo je teške pleuralne izljeve (3. ili 4. stupnja) uzrokovane primjenom dasatiniba. Medijan vremena do nastupa prvog pleuralnog izljeva ≥ 3. stupnja uzrokovanog primjenom dasatiniba iznosio je 175 tjedana (raspon: 114-274 tjedna). Medijan trajanja pleuralnog izljeva (svih stupnjeva) uzrokovanoga primjenom dasatiniba iznosio je 283 dana (~40 tjedana).

Pleuralni izljev obično je bio reverzibilan te se zbrinjavao privremenim prekidom liječenja lijekom SPRYCEL i primjenom diuretika ili drugim prikladnim mjerama potpornog liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Među bolesnicima liječenima dasatinibom koji su imali pleuralni izljev uzrokovan primjenom lijeka (n=73), u njih 45 (62%) privremeno je prekinuta primjena lijeka, dok je u 30 bolesnika (41%) smanjena doza. Uz to, 34 (47%) bolesnika primala su diuretike, 23 (32%) kortikosteroide, a njih 20 (27%) i kortikosteroide i diuretike. Devet (12%) bolesnika bilo je podvrgnuto terapijskoj torakocentezi.

Šest posto bolesnika liječenih dasatinibom prekinulo je liječenje zbog pleuralnog izljeva uzrokovanog primjenom lijeka.

Pleuralni izljev nije utjecao na sposobnost bolesnika da postignu odgovor. Među bolesnicima s pleuralnim izljevom liječenima dasatinibom, njih 96% postiglo je cCCyR, 82% postiglo je MMR, a njih 50% postiglo je MR4,5 unatoč privremenom prekidu primjene lijeka ili prilagodbi doze.

Vidjeti dio 4.4 za više informacija o bolesnicima s KML u kroničnoj fazi i KML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL.

U bolesnika s pleuralnim izljevom prijavljeni su slučajevi hilotoraksa. Neki su se slučajevi hilotoraksa povukli nakon trajnog prekida primjene, privremenog prekida primjene ili smanjenja doze dasatiniba, no u većini slučajeva bilo je potrebno i dodatno liječenje.

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Prijavljena je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena desnostranom kateterizacijom srca) povezana s izloženošću dasatinibu. U tim je slučajevima PAH bio zabilježen nakon početka terapije dasatinibom, pa čak i nakon više od godine dana liječenja. Bolesnici s PAH prijavljenim tijekom liječenja dasatinibom često su istodobno uzimali druge lijekove ili imali komorbiditet uz osnovnu malignu bolest. Nakon prekida primjene dasatiniba u bolesnika s PAH-om opažena su poboljšanja hemodinamskih i kliničkih parametara.

Produljenje QT intervala

U ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 12 mjeseci praćenja (vidjeti dio 4.4), jedan bolesnik (<1%) u skupini liječenoj lijekom SPRYCEL imao je QTcF >500 msek. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja nije bilo dodatnih bolesnika s QTcF >500 msek.

U 5 kliničkih ispitivanja faze II u bolesnika koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su rezistentni na imatinib učinjeni su EKG pregledi prije početka i za vrijeme trajanja liječenja u unaprijed određenim vremenskim točkama, uz centralno očitavanje nalaza, u svih 865 bolesnika koji su primali SPRYCEL u dozi od 70 mg dvaput dnevno. QT interval je bio korigiran za srčanu frekvenciju prema Fridericijinoj metodi. U svim vremenskim točkama nakon doze 8. dana, prosječna promjena u duljini QTcF intervala u odnosu na početnu iznosila je 4 -6 msek, uz gornju granicu 95% raspona pouzdanosti od <7 msek. Od 2182 bolesnika koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib i primali su SPRYCEL u kliničkim ispitivanjima, 15 (1%) je imalo produljenje QTc intervala koje je zabilježeno kao nuspojava. Dvadeset jedan (1%) bolesnik imao je QTcF > 500 msek (vidjeti dio 4.4).

Srčane nuspojave

Bolesnike s rizičnim faktorima ili srčanom bolešću u anamnezi mora se pažljivo pratiti na znakove i simptome poremećaja srčane funkcije te ih se mora dijagnostički obraditi i liječiti na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4).

Ponovna aktivacija hepatitisa B

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju optimizacije doze faze III u bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju imatinibom (medijan trajanja liječenja bio je 30 mjeseci), incidencija pleuralnog izljeva i kongestivnog zatajenja srca/srčana disfunkcija bila je manja u skupini koja je primala SPRYCEL u dozi od 100 mg jedanput dnevno nego u skupini koja je primala SPRYCEL u dozi od 70 mg dvaput dnevno. Manja učestalost mijelosupresije prijavljena je u skupini liječenoj dozom od 100 mg jednom dnevno (vidjeti niže pod Laboratorijski poremećaji). Medijan trajanja liječenja u skupini liječenoj dozom od 100 mg jedanput dnevno iznosio je 37 mjeseci (raspon: 1-91 mjesec). Kumulativne stope odabranih nuspojava prijavljenih u skupini liječenoj preporučenom početnom dozom od 100 mg jedanput dnevno prikazane su u Tablici 6a.

Tablica 6a: Odabrane nuspojave prijavljene u ispitivanju optimizacije doze faze 3 (bolesnici s KML u kroničnoj fazi koji ne podnose imatinib ili su otporni na njega)^a

	Minimalno 2 godine praćenja		Minimalno 5 godina praćenja		Minimalno 7 godina praćenja	
	Svi stupnjevi	3./4. stupanj	Svi stupnjevi	3./4. stupanj	Svi stupnjevi	3./4. stupanj
Preporučeni pojam	Postotak (%) bolesnika					
Proljev	27	2	28	2	28	2
Zadržavanje tekućine	34	4	42	6	48	7
površinski edem	18	0	21	0	22	0
pleuralni izljev	18	2	24	4	28	5
generalizirani edem	3	0	4	0	4	0
perikardijalni izljev	2	1	2	1	3	1
plućna hipertenzija	0	0	0	0	2	1
Krvarenje	11	1	11	1	12	1
gastrointestinalno krvarenje	2	1	2	1	2	1

^a Rezultati ispitivanja optimizacije doze faze 3 prijavljeni u populaciji liječenoj preporučenom početnom dozom od 100 mg jedanput dnevno (n=165)

U ispitivanju optimizacije doze faze III u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML i Ph+ ALL, medijan trajanja liječenja bio je 14 mjeseci za fazu ubrzanja KML, 3 mjeseca za mijeloidnu blastnu krizu KML, 4 mjeseca za limfoidnu blastnu krizu KML i 3 mjeseca za Ph+ ALL. Odabrane nuspojave prijavljene uz primjenu preporučene početne doze od 140 mg jedanput dnevno prikazane su u Tablici 6b. Ispitivan je i režim liječenja dozom od 70 mg dvaput dnevno. Režim liječenja dozom od 140 mg jedanput dnevno pokazao je sličan profil djelotvornosti kao i režim liječenja dozom od 70 mg dvaput dnevno, ali je imao povoljniji profil sigurnosti.

Tablica 6b: Odabrane nuspojave prijavljene u ispitivanju optimizacije doze faze III: uznapredovala faza KML i Ph+ ALL^a

Preporučeni naziv	140 mg jedanput dnevno n = 304	
	Svi stupnjevi	3./4. stupanj
	Postotak (%) bolesnika	
Proljev	28	3
Zadržavanje tekućine	33	7
površinski edem	15	< 1
pleuralni izljev	20	6
generalizirani edem	2	0
kongestivno zatajenje srca	1	0
/ srčana disfunkcija ^b		
perikardijalni izljev	2	1
plućni edem	1	1
Krvarenje	23	8
gastrointestinalno krvarenje	8	6

^a Rezultati ispitivanja optimizacije doze faze 3 u populaciji liječenoj preporučenom početnom dozom od 140 mg jedanput dnevno (n=304) prijavljeni nakon 2 godine praćenja u sklopu ispitivanja.

^b Uključuje ventrikularnu disfunkciju, srčano zatajenje, kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, diastoličku disfunkciju, smanjenje ejekcijske frakcije i zatajivanje ventrikula.

Nadalje, provedena su dva ispitivanja s ukupno 161 bolesnikom s Ph+ ALL koji je primao SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom. U pivotalnom je ispitivanju sudjelovalo 106 pedijatrijskih bolesnika koji su primali SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom prema režimu kontinuirane primjene. U potpornom ispitivanju, u kojem je sudjelovalo 55 pedijatrijskih bolesnika, njih 35 primalo je SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom prema režimu isprekidane primjene (dva tjedna liječenja, a zatim jedan do dva tjedna bez liječenja), dok je 20 bolesnika primalo SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom prema režimu kontinuirane primjene. Medijan trajanja liječenja među 126 pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL liječenih lijekom SPRYCEL prema režimu kontinuirane primjene iznosio je 23,6 mjeseci (raspon 1,4 do 33 mjeseca).

Od 126 pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL liječenih prema režimu kontinuirane primjene, 2 (1,6%) bolesnika imala su nuspojave koje su dovele do prekida liječenja. Nuspojave prijavljene u ta dva pedijatrijska ispitivanja s učestalošću od $\geq 10\%$ u bolesnika liječenih prema režimu kontinuirane primjene prikazane su u Tablici 7. Treba napomenuti da je pleuralni izljev prijavljen u 7 (5,6%) bolesnika u toj skupini i stoga nije uključen u tablicu.

Tablica 7: Nuspojave prijavljene u $\geq 10\%$ pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL liječenih lijekom SPRYCEL prema režimu kontinuirane primjene u kombinaciji s kemoterapijom (N=126)^a

Nuspojava	Postotak (%) bolesnika	
	Svi stupnjevi	3./4. stupanj
febrilna neutropenija	27,0	26,2
mučnina	20,6	5,6
povraćanje	20,6	4,8
bol u abdomenu	14,3	3,2
proljev	12,7	4,8
pireksija	12,7	5,6
glavobolja	11,1	4,8
smanjen apetit	10,3	4,8
umor	10,3	0

^a Od ukupno 106 bolesnika u pivotalnom ispitivanju, 24 bolesnika primila su prašak za oralnu suspenziju najmanje jednom, dok je njih 8 primalo isključivo prašak za oralnu suspenziju.

Poremećaji laboratorijskih nalaza

Hematologija

U ispitivanju faze III novodijagnosticirane KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 12 mjeseci praćenja bili su zabilježeni sljedeći poremećaji laboratorijskih nalaza 3. i 4. stupnja u bolesnika koji su uzimali SPRYCEL: neutropenija (21%), trombocitopenija (19%) i anemija (10%). Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja, kumulativna stopa pojave neutropenije bila je 29%, trombocitopenije 22% i anemije 13%.

Nakon najmanje 12 mjeseci praćenja bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi liječenih lijekom SPRYCEL u kojih je nastupila mijelosupresija 3. ili 4. stupnja oporavak je općenito nastupio nakon kratkog prekida terapije i/ili nakon smanjenja doze lijeka, dok je do trajnog prekida liječenja došlo u 1,6% bolesnika. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja kumulativna stopa trajnog prekida liječenja zbog mijelosupresije 3. ili 4. stupnja bila je 2,3%.

U bolesnika s KML koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib, citopenije (trombocitopenija, neutropenija i anemija) su bile konzistentan nalaz. Međutim, nastanak citopenija također je jasno ovisio i o stadiju bolesti. Učestalost hematoloških poremećaja 3. ili 4. stupnja prikazana je u Tablici 8.

Tablica 8: Hematološki laboratorijski poremećaji 3./4. CTC stupnja u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji nisu podnosili prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib^a

	Kronična faza (n= 165) ^b	Faza ubrzanja (n= 157) ^c	Mijeloidna blastna kriza (n= 74) ^c	Limfoidna blastna kriza i Ph+ ALL (n= 168) ^c
			Postotak (%) bolesnika	
Hematološki parametri				
Neutropenija	36	58	77	76
Trombocitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

^a Rezultati ispitivanja optimizacije doze faze 3 prijavljeni nakon 2 godine praćenja u sklopu ispitivanja.

^b Rezultati ispitivanja CA180-034 uz preporučenu početnu dozu od 100 mg jedanput dnevno.

^c Rezultati ispitivanja CA180-035 uz preporučenu početnu dozu od 140 mg jedanput dnevno.

CTC stupnjevi: neutropenija (stupanj 3 $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/l$, stupanj 4 $< 0.5 \times 10^9/l$); trombocitopenija (stupanj 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, stupanj 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemija (hemoglobin stupanj 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, stupanj 4 < 65 g/l).

Među bolesnicima liječenima dozom od 100 mg jednom dnevno kumulativna incidencija citopenije 3. ili 4. stupnja bila je slična u 2. i 5. godini, uključujući: neutropeniju (35% nasuprot 36%), trombocitopeniju (23% nasuprot 24%) i anemiju (13% nasuprot 13%).

U bolesnika koji su razvili mijelosupresiju 3. ili 4. stupnja, oporavak je općenito nastupio nakon kratkih prekida davanja lijeka i/ili smanjenja doze, dok je liječenje trajno prekinuto u 5% bolesnika. Većina bolesnika nastavila je s liječenjem bez daljnjih znakova mijelosupresije.

Biokemijske pretrage

U ispitivanju novodijagnosticirane KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 12 mjeseci praćenja, hipofosfatemija 3. ili 4. stupnja bila je zabilježena u 4% bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL, dok su povišene vrijednosti transaminaza, kreatinina i bilirubina 3. ili 4. stupnja bile zabilježene u $\leq 1\%$ bolesnika. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja kumulativna stopa pojave hipofosfatemije 3. ili 4. stupnja bila je 7%, povišenja kreatinina 3. ili 4. stupnja bila je 1%, a povišenja transaminaza 3. ili 4. stupnja je ostala 1%. Nije bilo prekida terapije lijekom SPRYCEL zbog ovih promjena biokemijskih laboratorijskih parametara.

2 godine praćenja

Povišenje 3. ili 4. stupnja u vrijednostima transaminaza ili bilirubina bilo je prijavljeno u 1% bolesnika s KML u kroničnoj fazi (koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib) te uz zabilježeno povišenu učestalost od 1 do 7% u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML i Ph+ ALL. Vrijednosti su se obično normalizirale nakon smanjenja doze ili privremenog prekida liječenja. U ispitivanju optimizacije doze faze III, povišenje 3. ili 4. stupnja vrijednosti transaminaza ili bilirubina bilo je prijavljeno u $\leq 1\%$ bolesnika s KML u kroničnoj fazi uz slično nisku incidenciju u sve četiri liječene skupine. U ispitivanju optimizacije doze faze III u uznapredovaloj fazi KML i Ph+ ALL, povišene vrijednosti transaminaza ili bilirubina 3. ili 4. stupnja bile su zabilježene u 1% do 5% bolesnika u svim terapijskim skupinama.

U oko 5% bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL, koji su imali normalne početne vrijednosti kalcija, u nekom je trenutku tijekom trajanja ispitivanja nastupila prolazna hipokalcijemija 3. ili 4. stupnja. Općenito, snižene vrijednosti kalcija nisu bile povezane s kliničkim simptomima. Bolesnici koji su razvili hipokalcijemiju 3. ili 4. stupnja često bi se oporavili uz uzimanje oralnih pripravaka za nadoknadu kalcija. Hipokalcijemija, hipokalijemija i hipofosfatemija 3. ili 4. stupnja prijavljene su u bolesnika u svim fazama KML, ali češće u bolesnika u mijeloidnoj ili limfoidnoj blastnoj krizi KML i Ph+ ALL. Povišenje kreatinina 3. ili 4. stupnja bilo je prijavljeno u $<1\%$ bolesnika s KML u kroničnoj fazi te uz povećanu učestalost od 1 do 4% u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lijeka SPRYCEL u monoterapiji u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi bio je usporediv sa sigurnosnim profilom u odraslih. Sigurnosni profil lijeka SPRYCEL koji se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka SPRYCEL u odraslih i očekivanim učincima kemoterapije, uz izuzetak niže stope pleuralnog izljeva u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle.

U ispitivanjima liječenja KML u pedijatrijskih bolesnika stope odstupanja u laboratorijskim nalazima odgovarale su poznatom profilu za laboratorijske parametre u odraslih.

U ispitivanjima liječenja ALL u pedijatrijskih bolesnika stope odstupanja u laboratorijskim nalazima odgovarale su poznatom profilu za laboratorijske parametre u odraslih, u kontekstu bolesnika s akutnom leukemijom liječenog osnovnim kemoterapijskim režimom.

Posebna populacija

Dok je sigurnosni profil lijeka SPRYCEL u starijih osoba bio sličan onome u mlađoj populaciji, u bolesnika u dobi od 65 i više godina veća je vjerojatnost nastupa često prijavljenih nuspojava poput umora, pleuralnog izljeva, dispneje, kašlja, krvarenja u donjem dijelu gastrointestinalnog sustava i poremećaja apetita, kao i manje često prijavljenih nuspojava poput distenzije abdomena, omaglice, perikardijalnog izljeva, kongestivnog zatajenja srca i smanjenja tjelesne težine, pa stoga starije osobe moraju biti strogo nadzirane (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranje lijekom SPRYCEL u kliničkim ispitivanjima ograničeno je na izolirane slučajeve. Najveće predoziranje od 280 mg dnevno tijekom jednog tjedna prijavljeno je u dva bolesnika u kojih je potom nastupilo značajno smanjenje broja trombocita. Budući da je dasatinib povezan s mijelosupresijom 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4), bolesnici koji uzmu dozu veću od preporučene moraju biti strogo nadzirani zbog moguće mijelosupresije i primiti odgovarajuću potpurnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastički lijekovi, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EA02

Farmakodinamika

Dasatinib inhibira djelovanje BCR-ABL kinaze i obitelji SRC kinaza, kao i mnogih drugih pojedinih onkogenih kinaza, uključujući c-KIT, kinaze receptora efrina (EPH) i receptora PDGFβ. Dasatinib je potentni, subnanomolarni inhibitor BCR-ABL kinaze s djelotvornošću već pri koncentraciji od samo 0,6-0,8 nM. Dasatinib se veže i za aktivni i za neaktivni oblik BCR-ABL enzima.

Mehanizam djelovanja

Dasatinib *in vitro* djeluje na linije stanica leukemije koje predstavljaju varijante bolesti osjetljive i otporne na imatinib. Ova neklinička ispitivanja pokazuju da dasatinib može nadvladati otpornost na imatinib koja proizlazi iz prekomjerne ekspresije BCR-ABL, mutacija u domeni BCR-ABL kinaze, aktivacije alternativnih puteva signalizacije koji uključuju obitelj SRC kinaza (LYN, HCK) i prekomjerne ekspresije gena za otpornost na više lijekova (engl. *multidrug resistance gene overexpression*). Dodatno, dasatinib inhibira obitelj SRC kinaza pri subnanomolarnim koncentracijama.

In vivo, u posebnim pokusima na mišjem modelu KML, dasatinib je zaustavio progresiju kronične KML do blastne krize i produžio preživljenje miša u kojem su uzgojene kulture stanica KML-a bolesnika u različitim organima, uključujući i središnji živčani sustav.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanju faze I zabilježen je hematološki i citogenetski odgovor u svim fazama KML i Ph+ ALL u prva 84 liječena bolesnika, koji su bili praćeni do 27 mjeseci. Odgovor je trajao tijekom svih faza KML i Ph+ ALL.

Provedena su četiri nekontrolirana otvorena klinička ispitivanja faze II s jednom skupinom ispitanika da bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost primjene dasatiniba u bolesnika s KML u kroničnoj fazi, fazi ubrzanja ili mijeloidnoj blastnoj krizi, koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose. Jedno randomizirano nekomparativno ispitivanje provedeno je u bolesnika s KML u kroničnoj fazi u kojih prethodno liječenje imatinibom u dozi od 400 ili 600 mg nije bilo uspješno. Početna doza dasatiniba iznosila je 70 mg dvaput dnevno. Bile su dopuštene prilagodbe doze radi poboljšanja djelotvornosti i smanjenja toksičnosti (vidjeti dio 4.2).

Provedena su dva randomizirana, otvorena ispitivanja faze III za procjenu djelotvornosti dasatiniba kad se primjenjuje jedanput dnevno u usporedbi s primjenom dasatiniba dvaput dnevno. Uz to je provedeno i jedno otvoreno, randomizirano, komparativno ispitivanje faze III u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi.

Djelotvornost dasatiniba određuje se na temelju stopa hematoloških i citogenetskih odgovora. Trajnost odgovora i procjena stope preživljenja dodatni su dokazi povoljnog kliničkog djelovanja dasatiniba.

Klinička su ispitivanja uključila ukupno 2712 bolesnika, od kojih je 23% bilo u dobi od ≥ 65 godina, a 5% u dobi od ≥ 75 godina.

Kronična faza KML - novodijagnosticirana

Međunarodno, otvoreno, multicentrično, randomizirano, komparativno ispitivanje faze III provedeno je u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala SPRYCEL 100 mg jedanput dnevno ili imatinib 400 mg jedanput dnevno. Primarna mjera ishoda bila je udio potvrđenog potpunog citogenetskog odgovora (cCCyR) unutar 12 mjeseci. Sekundarne mjere ishoda uključivale su vrijeme cCCyR (mjera trajanja odgovora), vrijeme do nastupa cCCyR, stopa značajnog molekularnog odgovora (MMR), vrijeme do MMR, preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS). Ostali važni rezultati mjerenja djelotvornosti uključivali su stope CCyR i potpunog molekularnog odgovora (CMR). Ispitivanje je u tijeku.

Ukupno je 519 bolesnika bilo randomizirano u dvije terapijske skupine: 259 u skupinu koja je primala SPRYCEL i 260 u skupinu koja je primala imatinib. Bolesnici u dvije terapijske skupine bili su slični u osnovnim značajkama kao što su dob (medijan dobi iznosio je 46 godina u skupini koja je primala SPRYCEL, u kojoj je 10% bolesnika bilo u dobi od 65 ili više godina, te 49 godina u skupini koja je primala imatinib, u kojoj je 11% bolesnika bilo u dobi od 65 ili više godina), spol (44% žena u skupini koja je primala SPRYCEL i 37% u skupini koja je primala imatinib) i rasa (51% bijelaca i 42% azijata u skupini koja je primala SPRYCEL te 55% bijelaca i 37% azijata u skupini koja je primala imatinib). Stratifikacija po Hasfordu na početku ispitivanja bila je slična u obje terapijske skupine (niski rizik: 33% u skupini koja je primala SPRYCEL i 34% u skupini koja je primala imatinib; umjereni rizik: 48% u skupini koja je primala SPRYCEL i 47% u skupini koja je primala imatinib; visoki rizik: 19% u skupini koja je primala SPRYCEL i 19% u skupini koja je primala imatinib). Uz najmanje 12 mjeseci praćenja, 85% bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala SPRYCEL i 81% bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala imatinib i dalje je primalo terapiju prve linije. Prekid liječenja unutar 12 mjeseci zbog napredovanja bolesti dogodio se u 3% bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL i 5% bolesnika liječenih imatinibom.

S najmanje 60 mjeseci praćenja bolesnika, 60% bolesnika randomiziranih u SPRYCEL skupinu i 63% bolesnika randomiziranih u imatinib skupinu primalo je terapiju za prvu liniju. Prekid unutar 60 mjeseci zbog napredovanja bolesti javio se u 11% bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL i u 14% bolesnika liječenih imatinibom.

Rezultati ispitivanja djelotvornosti prikazani su u Tablici 9. Udio bolesnika koji su postigli cCCyR bio je statistički značajno veći u skupini koja je primala SPRYCEL nego u skupini koja je primala imatinib u prvih 12 mjeseci liječenja. Djelotvornost lijeka SPRYCEL dosljedno je pokazana u svim podskupinama prema dobi, spolu i početnoj razini rizika po Hasfordu.

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti u novodijagnosticiranih bolesnika s KML u kroničnoj fazi iz ispitivanja faze 3

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-vrijednost
Stopa odgovora (95% CI)			
Citogenetski odgovor			
unutar 12 mjeseci			
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)	—
unutar 24 mjeseca			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
unutar 36 mjeseci			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
unutar 48 mjeseci			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
unutar 60 mjeseci			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Značajni molekularni odgovor^c			
12 mjeseci	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 mjeseca	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 mjeseci	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 mjeseci	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mjeseci	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Omjer hazarda (HR)			
unutar 12 mjeseci (99,99% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Vrijeme do MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Trajanje cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
unutar 24 mjeseca (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Vrijeme do MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Trajanje cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
unutar 36 mjeseci (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Vrijeme do MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Trajanje cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
unutar 48 mjeseci (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Vrijeme do MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Trajanje cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
unutar 60 mjeseci (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Vrijeme do MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Trajanje cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Potvrđen potpuni citogenetski odgovor (cCCyR) definira se kao odgovor zabilježen na dva uzastopna pregleda (u razmaku od najmanje 28 dana).

^b Potpuni citogenetski odgovor (CCyR) temelji se na samo jednoj citogenetskoj pretrazi koštane srži.

^c Značajni molekularni odgovor (u bilo kojem trenutku) definirao se kao BCR-ABL omjer $\leq 0,1\%$ na RQ-PCR u uzorcima periferne krvi standardiziran prema Međunarodnoj ljestvici. Ovo su kumulativne vrijednosti koje predstavljaju minimum praćenja za navedeni zadani rok.

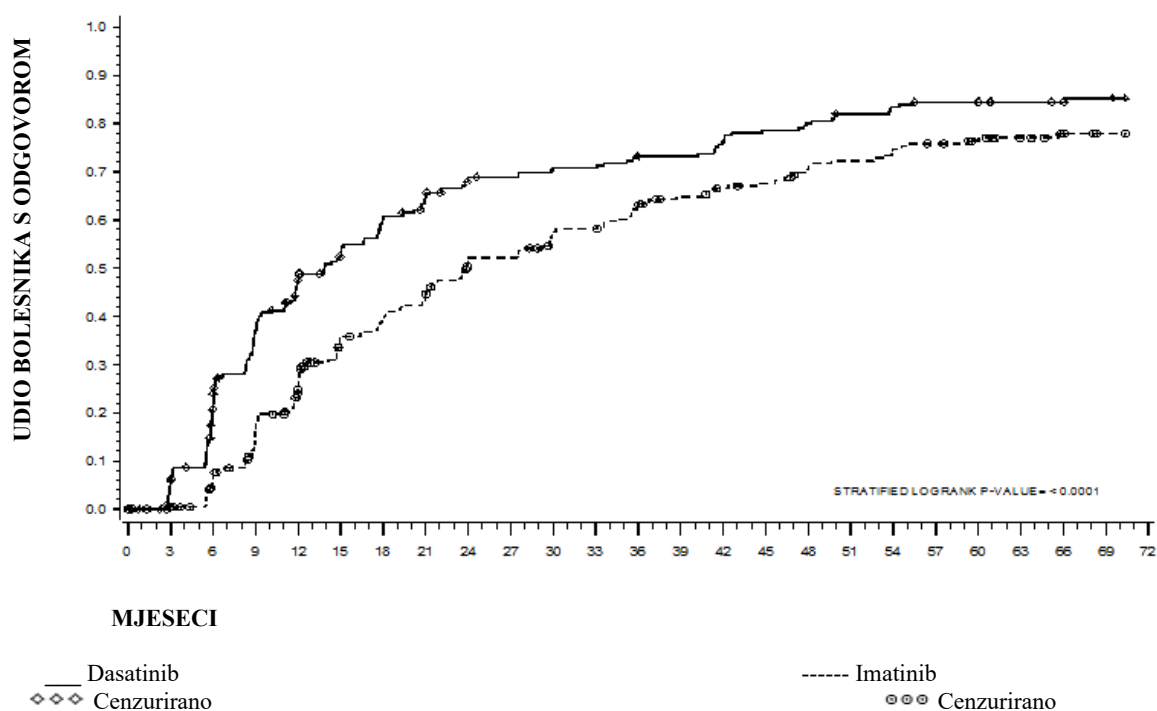
* Prilagođeno prema rezultatu po Hasfordu i navedena statistička značajnost prema unaprijed određenoj nominalnoj razini značajnosti.

CI = raspon pouzdanosti.

U bolesnika s potvrđenim CCyR, nakon 60 mjeseci praćenja, medijan vremena do cCCyR iznosio je 3,1 mjeseci u skupini koja je primala SPRYCEL i 5,8 mjeseci u skupini koja je primala imatinib. Medijan vremena do MMR nakon 60 mjeseci praćenja bio je 9,3 mjeseca u skupini koja je primala SPRYCEL i 15,0 mjeseci u skupini koja je primala imatinib u bolesnika s MMR. Ovi rezultati su dosljedni s onima viđenim nakon 12, 24 i 36 mjeseci.

Vrijeme do MMR grafički je prikazano na Slici 1. Vrijeme do MMR dosljedno je bilo kraće u bolesnika liječenih dasatinibom nego u onih liječenih imatinibom.

Slika 1: Procjena vremena po Kaplan-Meieru do značajnog molekularnog odgovora (MMR)

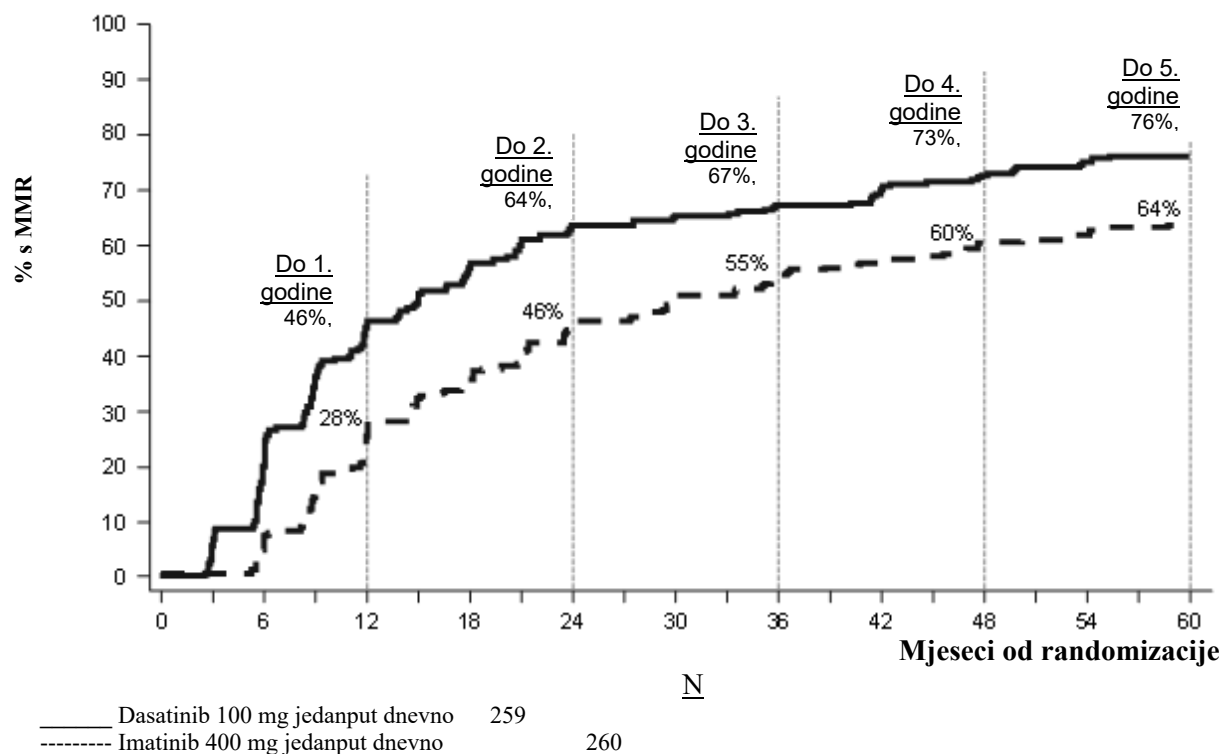


SKUPINA	# BOLESNICI S ODGOVOROM / # RANDOMIZIRANI	OMJER HAZARDA
(95% CI)		
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib prema imatinibu		1,54 (1,25 - 1,89)

Stope cCCyR u terapijskoj skupini koja je primala SPRYCEL odnosno terapijskoj skupini koja je primala imatinib nakon 3 mjeseca (54% odnosno 30%), 6 mjeseci (70% odnosno 56%), 9 mjeseci (75% odnosno 63%), 24 mjeseca (80% i 74%), 36 mjeseci (83% i 77%), 48 mjeseci (83% i 79%) i 60 mjeseci (83% i 79%) bile su dosljedne primarnoj mjeri ishoda. Stope MMR u terapijskoj skupini koja je primala SPRYCEL odnosno imatinib unutar 3 mjeseca (8% odnosno 0,4%), 6 mjeseci (27% odnosno 8%), 9 mjeseci (39% odnosno 18%), 12 mjeseci (46% odnosno 28%), 24 mjeseca (64% i 46%), 36 mjeseci (67% i 55%), 48 mjeseci (73% i 60%) i 60 mjeseci (76% i 64%) također su bile dosljedne primarnoj mjeri ishoda.

Stope MMR u specifičnim vremenskim točkama grafički su prikazane na Slici 2. Stope MMR dosljedno su bile više u bolesnika liječenih dasatinibom nego u onih liječenih imatinibom.

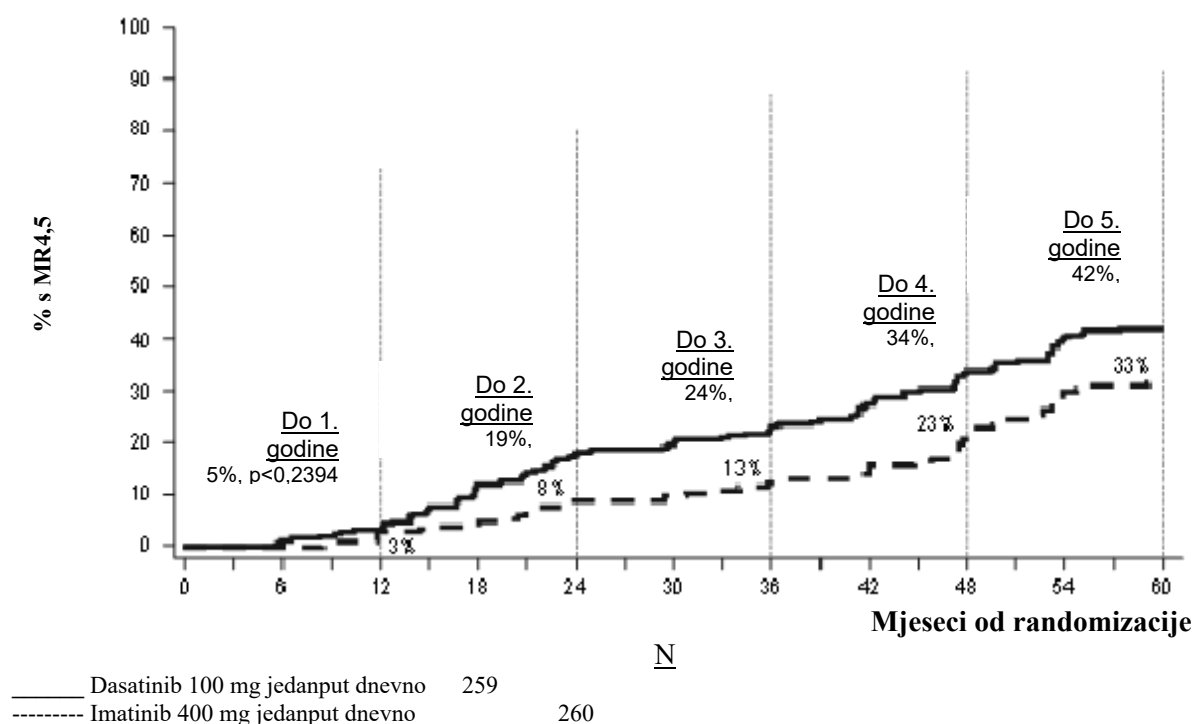
Slika 2: Stope MMR tijekom vremena - svi randomizirani bolesnici u ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi



Udio bolesnika koji su postigli omjer BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (smanjene 4-log) u bilo koje vrijeme bila je viša u SPRYCEL skupini u usporedbi sa imatinib skupinom (54,1% nasuprot 45%). Udio bolesnika koji su postigli omjer BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (smanjenje 4,5-log) u bilo koje vrijeme bila je viša u SPRYCEL skupini u usporedbi sa imatinib skupinom (44% nasuprot 34%).

Stope MR4,5 tijekom vremena grafički su prikazane na Slici 3. Stope MR4,5 dosljedno su bile više u bolesnika liječenih dasatinibom nego u onih liječenih imatinibom.

Slika 3: Stopa MR4,5 tijekom vremena - svi randomizirani bolesnici u ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi



Stopa MMR u bilo kojem trenutku u svakoj rizičnoj skupini bila je određena Hasford rezultatom koji je bio veći u SPRYCEL skupini u usporedbi sa imatinib skupinom (nizak rizik: 90% i 69%; srednji rizik: 71% i 65%; visok rizik: 67% i 54%).

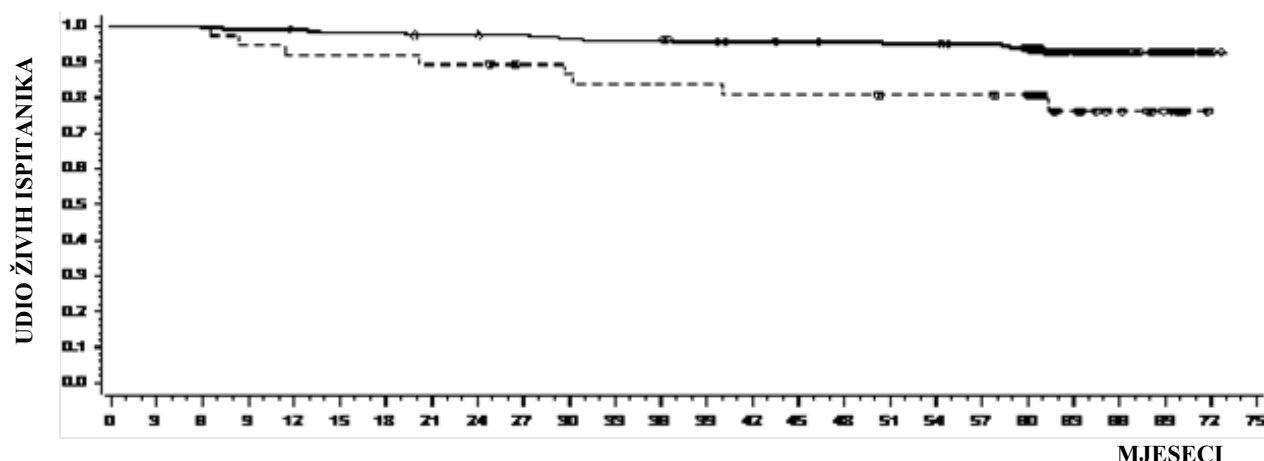
U dodatnoj je analizi rani molekularni odgovor (definiran kao razine BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mjesecu) postigao veći broj bolesnika liječenih dasatinibom (84%) nego bolesnika liječenih imatinibom (64%). U bolesnika koji su postigli rani molekularni odgovor postojao je manji rizik od transformacije, veća stopa preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i veća stopa ukupnog preživljenja (OS), kao što je prikazano u Tablici 10.

Tablica 10: Bolesnici liječeni dasatinibom koji su imali BCR-ABL $\leq 10\%$ i $> 10\%$ u 3. mjesecu

Dasatinib N = 235	Bolesnici koji su imali BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mjesecu	Bolesnici koji su imali BCR-ABL $> 10\%$ u 3. mjesecu
	Broj bolesnika (%)	Broj bolesnika (%)
Broj bolesnika (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformacija u 60. mjesecu, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Stopa PFS-a u 60. mjesecu (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Stopa OS-a u 60. mjesecu (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Stopa OS u specifičnim vremenskim točkama grafički je prikazana na Slici 4. Stopa OS dosljedno je bila viša u bolesnika liječenih dasatinibom koji su postigli razinu BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mjesecu nego u onih koji nisu.

Slika 4: Grafikon ključnih vremenskih točaka za ukupno preživljenje uz primjenu dasatiniba prema razini BCR-ABL ($\leq 10\%$ ili $> 10\%$) u 3. mjesecu u ispitivanju faze 3 provedenom u novodijagnosticiranih bolesnika s KML u kroničnoj fazi



Bolesnici pod rizikom

$\leq 10\%$	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

— $\leq 10\%$
◆◆◆ Cenzurirano

----- $> 10\%$
●●● Cenzurirano

SKUPINA HAZARDA (95% CI)	# SMRTI / # bolesnika	MEDIJAN (95% CI)	OMJER
$\leq 10\%$	14/198	,(-, -) - .)	0,29
$> 10\%$	8/37	,(-, -) - .)	
(0,12 – 0,69)			

Progresija bolesti bila je definirana kao povećanje broja bijelih krvnih stanica unatoč odgovarajućem terapijskom liječenju, gubitak CHR, djelomični CyR ili CCyR, napredovanje u ubrzanu fazu ili blastnu fazu ili smrt. Procijenjena 60-mjesečna stopa PFS bila je 88,9% (CI: 84% - 92,4%) i u skupini liječenoj dasatinibom i u skupini liječenoj imatinibom. U 60. mjesecu, transformacija u ubrzanu ili blastnu fazu javila se u manje bolesnika liječenih dasatinibom (n=8; 3%) u usporedbi s bolesnicima liječenim imatinibom (n=15; 5,8%). Procijenjena 60-mjesečna stopa preživljenja za bolesnike liječene dasatinibom i imatinibom bila je 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) odnosno 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Nije primijećena razlika u OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, p=0,9800) ni PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, p=0,9998) između dasatiniba i imatiniba.

U bolesnika koji prijavljuju pogoršanje bolesti ili prekid liječenja dasatinibom ili imatinibom, provedeno je BCR-ABL sekvencioniranje na uzorcima krvi bolesnika gdje su uzorci bili dostupni. Zabilježene su slične stope mutacija u obje skupine bolesnika. Mutacije T315I, F317I/L i V299L otkrivene su među bolesnicima liječenim dasatinibom dok je u skupini bolesnika liječenih imatinibom otkriven drugačiji spektar mutacija. Na temelju *in vitro* podataka, čini se da dasatinib nije aktivan protiv T315I mutacija.

Kronična faza KML - nepodnošenje prethodne terapije imatinibom ili otpornost na imatinib

Dva klinička ispitivanja provedena su u bolesnika koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose; primarni ishod za procjenu djelotvornosti u ovim je ispitivanjima bio značajni citogenetski odgovor (engl. *Major Cytogenetic Response* - MCyR).

Ispitivanje 1

Randomizirano, multicentrično, nekomparativno ispitivanje otvorenog tipa provelo se u bolesnika u kojih početno liječenje imatinibom u dozi od 400 ili 600 mg nije bilo uspješno. Bolesnici su bili randomizirani (2:1) u dvije skupine, jednu koja je primala dasatinib (70 mg dvaput dnevno) i drugu koja je primala imatinib (400 mg dvaput dnevno). Prelazak iz jedne u drugu terapijsku skupnu bio je dopušten u slučaju znakova progresije bolesti ili nepodnošenja lijeka koje se nije moglo riješiti

prilagodбом doze. Primarni ishod bio je značajni citogenetski odgovor (MCyR) u 12. tjednu liječenja. Rezultati su dostupni za 150 bolesnika: 101 bolesnika u skupini koja je primala dasatinib i 49 bolesnika u skupini koja je primala imatinib (svi otporni na imatinib). Medijan vremena od dijagnoze do randomizacije iznosio je 64 mjeseca u skupini koja je primala dasatinib te 52 mjeseca u skupini koja je primala imatinib. Svi su bolesnici prethodno bili opsežno liječeni. Potpuni hematološki odgovor (CHR - engl. *complete haematologic response*) na prethodno liječenje imatinibom postiglo je 93% svih bolesnika. Značajni citogenetski odgovor na prethodno liječenje imatinibom postiglo je 28% bolesnika u skupini koja je primala dasatinib i 29% bolesnika u skupini koja je primala imatinib. Medijan trajanja liječenja iznosio je 23 mjeseca za dasatinib (s time da je do tada 44% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca), a 3 mjeseca za imatinib (s time da je do tada 10% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca). Prije prelaska u suprotnu skupinu, 93% bolesnika koji su primali dasatinib i 82% bolesnika koji su primali imatinib postiglo je potpuni hematološki odgovor.

Nakon 3 mjeseca, značajni citogenetski odgovor je bio češći u skupini koja je primala dasatinib (36%) nego u skupini koja je primala imatinib (29%). Osobito treba istaknuti da je potpuni citogenetski odgovor zabilježen u 22% bolesnika u skupini na dasatinibu te u samo 8% bolesnika u skupini na imatinibu. Nakon dugotrajnijeg liječenja i praćenja (medijan trajanja, 24 mjeseca), značajni citogenetski odgovor postiglo je 53% bolesnika liječenih dasatinibom (potpuni citogenetski odgovor u 44%) te 33% bolesnika liječenih imatinibom (potpuni citogenetski odgovor u 18%) prije prelaska u suprotnu skupinu. Među bolesnicima koji su primali imatinib u dozi od 400 mg prije uključivanja u ispitivanje, značajni citogenetski odgovor postiglo je 61% bolesnika u skupini na dasatinibu te 50% bolesnika u skupini na imatinibu.

Na temelju procjene po Kaplan-Meieru, udio bolesnika u kojih se održao značajni citogenetski odgovor tijekom 1 godine iznosio je 92% (95% CI: [85%-100%]) za dasatinib (potpuni citogenetski odgovor, 97%; 95% CI: [92%-100%]) te 74% (95% CI: [49%-100%]) u skupini za imatinib (potpuni citogenetski odgovor, 100%). Udio bolesnika u kojih se održao značajni citogenetski odgovor tijekom 18 mjeseci iznosio je 90% (95% CI: [82%-98%]) za dasatinib (potpuni citogenetski odgovor, 94%; 95% CI: [87%-100%]) te 74% (95% CI: [49%-100%]) za imatinib (potpuni citogenetski odgovor, 100%).

Na temelju procjene preživljenja po Kaplan-Meieru, PFS tijekom 1 godine iznosilo je 91% (95% CI: [85%-97%]) za dasatinib te 73% (95% CI: [54%-91%]) za imatinib. PFS nakon 2 godine iznosilo je 86% (95% CI: [78%-93%]) za dasatinib i 65% (95% CI: [43%-87%]) za imatinib.

Liječenje nije uspjelo u 43% bolesnika u skupini koja je primala dasatinib i u 82% u skupini koja je primala imatinib, a neuspjeh liječenja definirao se kao progresija bolesti ili prelazak u drugu terapijsku skupinu (izostanak odgovora, nepodnošenje ispitivanog lijeka, itd.).

Stopa značajnog molekularnog odgovora (definiranog kao BCR-ABL/kontrolni transkripti $\leq 0,1\%$ po RQ-PCR u uzorcima periferne krvi) prije prelaska u drugu terapijsku skupinu iznosila je 29% za dasatinib i 12% za imatinib.

Ispitivanje 2

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provedeno je u bolesnika koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose (tj. bolesnici u kojih su značajni toksični učinci nastali tijekom liječenja imatinibom onemogućili daljnje liječenje).

Ukupno je 387 bolesnika primilo dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (288 s rezistencijom i 99 s nepodnošljivošću). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 61 mjesec. Većina bolesnika (53%) prethodno je primala imatinib duže od 3 godine. Većina bolesnika s rezistencijom (72%) primala je >600 mg imatiniba. Uz imatinib, 35% bolesnika prethodno je primilo citotoksičnu kemoterapiju, 65% interferon, a 10% transplantaciju matičnih stanica. Trideset i osam posto bolesnika imalo je osnovne mutacije za koje se zna da uzrokuju otpornost na imatinib. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 24 mjeseca, s time da je do tada 51% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca. Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 11. Značajni citogenetski odgovor postigao se u 55% bolesnika otpornih na imatinib i 82% bolesnika koji nisu podnosili imatinib. Nakon najmanje 24 mjeseca praćenja, progresija bolesti nastupila je u 21 od 240 bolesnika koji su postigli značajni citogenetski odgovor (MCyR) i u njih medijan trajanja MCyR nije dostignut.

Na temelju procjene preživljenja po Kaplan-Meieru, 95% (95% CI: [92%-98%]) bolesnika održalo je MCyR tijekom 1 godine, dok je 88% (95% CI: [83%-93%]) održalo MCyR tijekom 2 godine. Potpuni citogenetski odgovor (CCyR) tijekom 1 godine održalo je 97% bolesnika (95% CI: [94%-99%]) a tijekom 2 godine 90% bolesnika (95% CI: [86%-95%]). Četrdeset i dva posto bolesnika otpornih na imatinib koji prethodno nisu postigli MCyR na imatinib (n=188) postigli su MCyR na dasatinib. Pronašlo se 45 različitih BCR-ABL mutacija u 38% bolesnika uključenih u ovo ispitivanje. Potpuni hematološki odgovor (CHR) ili MCyR postigao se u bolesnika koji su imali niz raznih BCR-ABL mutacija povezanih s otpornošću na imatinib, osim T315I. Stope MCyR nakon 2 godine bile su slične bez obzira na to jesu li bolesnici imali osnovnu BCR-ABL mutaciju (63%), mutaciju P-petlje (61%) ili nisu imali mutaciju (62%).

Među bolesnicima otpornima na imatinib, procijenjena stopa preživljenja bez progresije bolesti (PFS) iznosila je 88% (95% CI: [84%-92%]) nakon 1 godine te 75% (95% CI: [69%-81%]) nakon 2 godine. U bolesnika koji nisu podnosili imatinib, procijenjena stopa PFS iznosila je 98% (95% CI: [95%-100%]) nakon 1 godine i 94% (95% CI: [88%-99%]) nakon 2 godine.

Stopa značajnog molekularnog odgovora (MMR) nakon 24 mjeseca iznosila je 45% (35% za bolesnike otporne na imatinib i 74% za bolesnike koji ne podnose imatinib).

Faza ubrzanja KML

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provedeno je u bolesnika koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose. Ukupno je 174 bolesnika primilo dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (161 s otpornošću i 13 s nepodnošljivošću na imatinib). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 82 mjeseca. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 14 mjeseci uz 31% bolesnika liječenih >24 mjeseca do tada. Stopa MMR (određenog u 41 bolesnika s CCyR) iznosila je 46% nakon 24 mjeseca. Daljnji rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 11.

Mijeloidna blastna kriza KML

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provedeno je u bolesnika koji ne podnose ili su otporni na imatinib. Ukupno je 109 bolesnika primilo dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (99 s otpornošću i 10 s nepodnošljivošću na imatinib). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 48 mjeseci. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 3,5 mjeseci s time da je 12% bolesnika do tada bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (MMR) (određenog u 19 bolesnika s CCyR) bila je 68% nakon 24 mjeseca. Daljnji rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 11.

Limfoidna blastna kriza KML i Ph+ ALL

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provelo se u bolesnika u limfoidnoj blastnoj krizi KML ili Ph+ ALL koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose. Ukupno 48 bolesnika u limfoidnoj blastnoj fazi KML primilo je dasatinib u dozi 70 mg dvaput dnevno (42 s otpornošću na imatinib i 6 s nepodnošljivošću). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 28 mjeseci. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 3 mjeseca, s time da je do tada 2% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (sva 22 liječena bolesnika s potpunim citogenetskim odgovorom) iznosila je 50% nakon 24 mjeseca. Također, 46 bolesnika s Ph+ ALL primilo je dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (44 s otpornošću i 2 s nepodnošljivošću imatiniba). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 18 mjeseci. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 3 mjeseca s time da je do tada 7% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (svih 25 liječenih bolesnika s potpunim citogenetskim odgovorom) iznosila je 52% nakon 24 mjeseca. Daljnji rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 11. Valja napomenuti da se značajan hematološki odgovor (engl. *major hematologic response*, MaHR) brzo dostigao (uglavnom unutar 35 dana od prve primjene dasatiniba u bolesnika s KML u limfocitnoj blastnoj krizi te unutar 55 dana u bolesnika s Ph+ ALL).

Tablica 11: Djelotvornost lijeka SPRYCEL u kliničkim ispitivanjima faze II s jednom skupinom^a

	kronična (n= 387)	ubrzanje (n= 174)	mijeloidna blastna (n= 109)	limfoidna blastna (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Stopa hematološkog odgovora^b (%)					
Značajan (95% CI)	n/p	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
Potpun (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/p	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Trajanje značajnog hematološkog odgovora (%; procjena po Kaplan-Meieru)					
1 godina	n/p	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 godine	n/p	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Citogenetski odgovor^c (%)					
Značajan (95% CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
Potpun (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Preživljenje (%; procjena po Kaplan-Meieru)					
Bez progresije					
1 godina	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 godine	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Ukupno					
1 godina	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 godine	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Podaci prikazani u ovoj tablici su iz ispitivanja u kojima se kao početna doza koristilo 70 mg dva puta dnevno. Vidjeti dio 4.2 za preporučenu početnu dozu.

^a Masno otisnute znamenke pokazuju rezultate za primarne ishode

^b Kriteriji hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna): Značajan hematološki odgovor = potpun hematološki odgovor + NEL (nema dokaza leukemije).

Potpuni hematološki odgovor (CHR) (kronična KML): broj leukocita $\leq$ GGN za laboratorij, trombociti $< 450\ 000/\text{mm}^3$, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, $< 5\%$ mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi $< 20\%$, i bez ekstramedularne bolesti.

CHR (uznapredovala KML/Ph+ ALL): broj leukocita $\leq$ GGN za laboratorij, ABN $\geq 1000/\text{mm}^3$, trombociti $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasti u koštanoj srži $\leq 5\%$, $< 5\%$ mijelociti plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi $< 20\%$, i bez ekstramedularne bolesti.

Nema dokaza leukemije: isti kriteriji kao i za CHR, ali ABN $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, ili trombociti $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

^c Kriteriji citogenetskog odgovora: potpuni (0% Ph+ metafaze) ili djelomični ($> 0\%$ -35%). MCyR (0%-35%) obuhvaća i potpuni i djelomični odgovor.

n/p = nije primjenjivo CI = raspon pouzdanosti; GGN = gornja granica normalnog raspona.

Ishod bolesnika s transplantacijom koštane srži nakon liječenja dasatinibom nije još u potpunosti ocijenjen.

Klinička ispitivanja faze III u bolesnika s KML u kroničnoj fazi, uznapredovaloj fazi ili fazi mijeloidne blastne krize i Ph+ ALL koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib

Provedena su dva randomizirana ispitivanja otvorenog tipa da bi se ispitala djelotvornost primjene dasatiniba jedanput dnevno u usporedbi s primjenom dvaput dnevno. Niže navedeni rezultati temelje se na podacima nakon najmanje 2 godine i 7 godina praćenja od početka liječenja dasatinibom.

Ispitivanje 1

U ispitivanju KML u kroničnoj fazi, za primarni ishod ispitivanja odabran je značajan citogenetski odgovor u bolesnika otpornih na imatinib. Glavni sekundarni ishodi bili su značajan citogenetski odgovor prema ukupnoj razini dnevne doze u bolesnika otpornih na imatinib. Drugi sekundarni ishodi bili su trajanje značajnog citogenetskog odgovora, PFS i ukupno preživljenje. Ukupno je bilo randomizirano 670 bolesnika, od kojih je 497 bilo otporno na imatinib, u četiri skupine koje su primale sljedeće doze dasatiniba: 100 mg jedanput dnevno, 140 mg jedanput dnevno, 50 mg dvaput dnevno ili

70 mg dvaput dnevno. Medijan trajanja liječenja za sve bolesnike koji su još primali terapiju uz najmanje 5 godina praćenja (n=205) iznosio je 59 mjeseci (raspon: 28-66 mjeseci). Medijan trajanja liječenja za sve bolesnike u 7. godini praćenja iznosio je 29,8 mjeseci (raspon <1-92,9 mjeseci).

Dasatinib se pokazao djelotvornim u svim skupinama koje su primale dozu jedanput dnevno, s time da mu je djelotvornost s obzirom na primarni ishod (razlika u značajnom citogenetskom odgovoru 1,9%; 95% interval pouzdanosti [-6,8% - 10,6%]); međutim, režim liječenja dozom od 100 mg jedanput dnevno pokazao je bolju sigurnost i podnošljivost. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablicama 12 i 13.

Tablica 12: Djelotvornost lijeka SPRYCEL u ispitivanju optimizacije doze faze III: bolesnici s KML u kroničnoj fazi koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose (2-godišnji rezultati)^a

Svi bolesnici	n=167
Bolesnici otporni na imatinib	n=124
Stopa hematološkog odgovora^b (%) (95% CI)	
Potpun hematološki odgovor (CHR)	92% (86-95)
Citogenetski odgovor^c (%) (95% CI)	
Značajan (MCyR)	
svi bolesnici	63% (56-71)
bolesnici otporni na imatinib	59% (50-68)
Potpun (CCyR)	
svi bolesnici	50% (42-58)
bolesnici otporni na imatinib	44% (35-53)
Značajan molekularni odgovor u bolesnika koji su postigli CCyR^d (%) (95% CI)	
Svi bolesnici	69% (58-79)
Bolesnici otporni na imatinib	72% (58-83)

^a Rezultati prijavljeni uz primjenu preporučene početne doze od 100 mg jedanput dnevno.

^b Kriteriji hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna): Potpun hematološki odgovor (kronična KML): broj leukocita $\leq$ GGN za laboratorij, trombociti $< 450\,000/\text{mm}^3$, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, $< 5\%$ mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi $< 20\%$, i bez ekstramedularne bolesti.

^c Kriteriji citogenetskog odgovora: potpun (0% Ph+ metafaze) ili djelomičan ($> 0\%$ -35%). Značajan citogenetski odgovor (0%-35%) obuhvaća i potpun i djelomičan odgovor.

^d Kriteriji značajnog molekularnog odgovora: Definiran kao BCR-ABL/kontrolni transkripti $\leq 0,1\%$ po RQ-PCR u uzorcima perifernje krvi.

Tablica 13: Dugoročna djelotvornost lijeka SPRYCEL u ispitivanju optimizacije doze faze 3: bolesnici s KML u kroničnoj fazi koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose^a

	Minimalno razdoblje praćenja			
	1 godina	2 godine	5 godina	7 godina
Značajan molekularni odgovor				
svi bolesnici	ND	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
bolesnici otporni na imatinib	ND	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
bolesnici koji ne podnose imatinib	ND	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Preživljenje bez progresije bolesti^b				
svi bolesnici	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
bolesnici otporni na imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
bolesnici koji ne podnose imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Ukupno preživljenje				
svi bolesnici	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
bolesnici otporni na imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
bolesnici koji ne podnose imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Rezultati prijavljeni uz primjenu preporučene početne doze od 100 mg jedanput dnevno.

^b Progresija se definirala povećanjem broja leukocita, gubitkom potpunog hematološkog odgovora ili MCyR, povećanjem Ph+ metafaza od $\geq 30\%$, potvrđenom AP/BP bolešću ili smrću. PFS se analizirao na temelju broja bolesnika uključenih u ispitivanje s ciljem liječenja te su u bolesnika praćeni događaji, uključujući naknadnu terapiju.

Na temelju procjene po Kaplan-Meieru, značajan citogenetski odgovor održao se tijekom 18 mjeseci u 93% (95% CI: [88%-98%]).

Djelotvornost se ocjenjivala i u bolesnika koji nisu podnosili imatinib. U toj populaciji bolesnika koji su primali dasatinib u dozi od 100 mg jedanput dnevno, značajan citogenetski odgovor postigao se u 77% i potpun citogenetski odgovor u 67%.

Ispitivanje 2

U ispitivanju uznapredovale faze KML i Ph+ ALL, primarni ishod ispitivanja bio je značajan hematološki odgovor. Ukupno je randomizirano 611 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala 140 mg dasatiniba jedanput dnevno i drugu koja je primala 70 mg dasatiniba dvaput dnevno. Medijan trajanja liječenja iznosio je oko 6 mjeseci (raspon, 0,03-31 mjeseci).

Raspored doziranja jedanput dnevno imao je usporedivu djelotvornost (nije bio inferioran) s doziranjem dvaput dnevno s obzirom na primarni ishod ocjenjivanja djelotvornosti (razlika u značajnom hematološkom odgovoru 0,8%; 95% interval pouzdanosti [-7,1% - 8,7%]); međutim, režim liječenja dozom od 140 mg jedanput dnevno pokazao je bolju sigurnost i podnošljivost. Stope odgovora prikazane su u Tablici 14.

Tablica 14: Djelotvornost lijeka SPRYCEL u ispitivanju optimizacije doze faze III: uznapredovala faza KML i Ph+ ALL (2-godišnji rezultati)^a

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

^a Rezultati prijavljeni uz primjenu preporučene početne doze od 140 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.2)

^b Kriteriji hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna): Značajan hematološki odgovor (MaHR) = potpun hematološki odgovor (CHR) + nema znakova leukemije (NEL, engl *no evidence of leukaemia*).

CHR: broj leukocita $\leq$ GGN za laboratorij, ABN $\geq 1000/\text{mm}^3$, trombociti $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasti u koštanoj srži $\leq 5\%$, $< 5\%$ mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi $< 20\%$, i bez ekstramedularne infiltracije.

NEL: isti kriteriji kao i za CHR, ali ABN $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, ili trombociti $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

^c MCyR uključuje i potpun (0% Ph+ metafaze) i djelomičan ($> 0\%$ -35%) odgovor.

CI = interval pouzdanosti; GGN = gornja granica normalnog raspona.

U bolesnika s KML u fazi ubrzanja liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno nije postignut ni medijan trajanja MaHR ni medijan ukupnog preživljenja, dok je medijan PFS iznosio 25 mjeseci.

U bolesnika s KML u mijeloidnoj blastnoj krizi liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno, medijan trajanja MaHR iznosio je 8 mjeseci, medijan PFS 4 mjeseca, a medijan ukupnog preživljenja 8 mjeseci. U bolesnika s KML u limfoidnoj blastnoj krizi liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno, medijan trajanja MaHR iznosio je 5 mjeseci, medijan PFS 5 mjeseci, a medijan ukupnog preživljenja 11 mjeseci.

U bolesnika s Ph+ ALL liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno, medijan trajanja MaHR iznosio je 5 mjeseci, medijan PFS 4 mjeseca, a medijan ukupnog preživljenja 7 mjeseci.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s KML

Među 130 bolesnika s KML u kroničnoj fazi liječenih u dvama pedijatrijskim ispitivanjima – otvorenom, nerandomiziranom ispitivanju faze I za utvrđivanje raspona doze i otvorenom, nerandomiziranom ispitivanju faze II – 84 bolesnika (isključivo iz ispitivanja faze II) imalo je novodijagnosticiran KML u kroničnoj fazi, a 46 bolesnika (17 iz ispitivanja faze I i 29 iz ispitivanja faze II) bilo je otporno na prethodno liječenje imatinibom ili ga nije podnosilo. Devedeset i sedam od 130 pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi bilo je liječenoj SPRYCEL tabletama u dozi od 60 mg/m² jedanput dnevno (maksimalna doza od 100 mg jedanput dnevno za bolesnike koji su imali veliku tjelesnu površinu). Bolesnike se liječilo do progresije bolesti ili nastupa neprihvatljive toksičnosti.

Ključne mjere ishoda za djelotvornost bile su potpuni citogenetski odgovor (CCyR), značajni citogenetski odgovor (MCyR) i značajni molekularni odgovor (MMR). Rezultati su prikazani u Tablici 15.

Tablica 15: Djelotvornost lijeka SPRYCEL u pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi
Kumulativni odgovor tijekom vremena prema minimalnom razdoblju praćenja

	3 mjeseca	6 mjeseci	12 mjeseci	24 mjeseca
CCyR				
(95% CI)				
Novodijagnosticirana bolest (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)
Prethodno liječenje imatinibom (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)				
Novodijagnosticirana bolest (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)
Prethodno liječenje imatinibom (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)				
Novodijagnosticirana bolest (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)
Prethodno liječenje imatinibom (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 Bolesnici s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi iz pedijatrijskog ispitivanja faze II koji su primali lijek peroralno u obliku tablete

^b Bolesnici s KML u kroničnoj fazi iz pedijatrijskih ispitivanja faze I i faze II koji su bili otporni na liječenje imatinibom ili ga nisu podnosili, a primali su lijek peroralno u obliku tablete

Nakon minimalno 7 godina praćenja u pedijatrijskom ispitivanju faze I, medijan trajanja PFS među 17 bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili iznosio je 53,6 mjeseci, dok je stopa OS iznosila 82,4%.

U bolesnika koji su primali lijek u obliku tableta u pedijatrijskom ispitivanju faze II, procijenjena 24-mjesečna stopa PFS u 51 bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi iznosila je 94,0% (82,6; 98,0), dok je u 29 bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili ta stopa iznosila 81,7% (61,4; 92,0). Nakon 24 mjeseca praćenja, OS je iznosio 100% u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću i 96,6% u onih koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili.

U pedijatrijskom ispitivanju faze II, u 1 bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću i 2 bolesnika koja su bila otporna na imatinib ili ga nisu podnosila došlo je do progresije KML do faze blastne krize.

Bila su 33 pedijatrijska bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi koja su primala SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju u dozi od 72 mg/m². Uz tu je dozu postignuta 30% manja izloženost od one koja se postiže uz preporučenu dozu (vidjeti dio 5.2 sažetka opisa svojstava lijeka za

SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju). U tih je bolesnika CCyR nakon 12 mjeseci iznosio 87,9% [95% CI: (71,8 - 96,6)], a MMR 45,5% [95% CI: (28,1 63,6)].

Među pedijatrijskim bolesnicima s KML u kroničnoj fazi liječenima dasatinibom koji su prethodno bili izloženi imatinibu, na kraju razdoblja liječenja utvrđene su sljedeće mutacije: T315A, E255K i F317L. Međutim, mutacije E255K i F317L pronađene su i prije liječenja. Među bolesnicima s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi nisu pronađene nikakve mutacije na kraju razdoblja liječenja.

Pedijatrijski bolesnici s ALL

Djelotvornost lijeka SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom ocjenjivala se u pivotalnom ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika starijih od godinu dana s novodijagnosticiranim Ph+ ALL.

U tom multicentričnom ispitivanju faze II kontroliranom podacima iz prethodnih ispitivanja, u kojem se ispitivao dasatinib kao dodatak standardnoj kemoterapiji, 106 pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ ALL, od kojih su njih 104 imala potvrđen Ph+ ALL, primalo je dasatinib u dnevnoj dozi od 60 mg/m² prema režimu kontinuirane primjene tijekom najviše 24 mjeseca, u kombinaciji s kemoterapijom. Osamdeset i dva bolesnika primala su isključivo tablete dasatiniba, dok su 24 bolesnika primila dasatinib u obliku praška za oralnu suspenziju najmanje jedanput, a njih 8 primalo je dasatinib isključivo u obliku praška za oralnu suspenziju. Osnovni kemoterapijski režim bio je jednak onom koji se primjenjivao u ispitivanju AIEOP-BFM ALL 2000 (standardni kemoterapijski protokol sastavljen od više lijekova). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je 3 godišnje preživljenje bez događaja (EFS), čija je stopa iznosila 65,5% (55,5; 73,7).

Stopa negativnih nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (engl. *minimal residual disease*, MRD), utvrđena prema prerezima baza u genu za Ig/TCR do kraja konsolidacije, iznosila je 71,7% u svih liječenih bolesnika. Kad se ta stopa izračunavala na temelju 85 bolesnika u kojih su se mogli ocijeniti podaci za Ig/TCR, procijenjena je na 89,4%. Stopa negativnih nalaza na MRD na kraju indukcije i konsolidacije izmjerena protočnom citometrijom iznosila je 66,0% odnosno 84,0%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika dasatiniba ispitana je u 229 zdravih odraslih ispitanika i 84 bolesnika.

Apsorpcija

Dasatinib se brzo apsorbira u bolesnika nakon peroralne primjene, a vršnu koncentraciju postiže između 0,5-3 sata. Nakon peroralne primjene, povećanje prosječne izloženosti (AUC_t) otprilike je proporcionalno povećanju doze u doznom rasponu od 25 mg do 120 mg dvaput dnevno. Ukupni prosječni terminalni poluvijek dasatiniba u bolesnika iznosi oko 5-6 sati.

Podaci prikupljeni u zdravih ispitanika koji su primili pojedinačnu dozu dasatiniba od 100 mg 30 minuta nakon obroka bogatog masnoćama ukazuju na 14%-tno povećanje prosječne AUC dasatiniba. Obrok siromašan mastima 30 minuta prije primjene dasatiniba rezultirao je 21%-tnim povećanjem prosječne AUC dasatiniba. Opaženi utjecaji hrane ne izazivaju klinički važne promjene u izloženosti. Varijabilnost u izloženosti dasatinibu izraženija je nakon primjene natašte (47% CV) nego nakon primjene uz obrok s malim udjelom masnoća (39% CV) ili obrok bogat masnoćama (32% CV).

Prema analizi populacijske farmakokinetike u populaciji bolesnika procijenjeno je da je varijabilnost u izloženosti dasatinibu prvenstveno posljedica intraindividualne varijabilnosti u bioraspoloživosti u pojedinim vremenskim točkama (44% CV) te u manjoj mjeri interindividualne varijabilnosti u bioraspoloživosti i interindividualne varijabilnosti u klirensu (30% odnosno 32% CV). Ne očekuje se da će ta nasumična intraindividualna varijabilnost u izloženosti u pojedinim vremenskim točkama utjecati na kumulativnu izloženost te djelotvornost ili sigurnost.

Distribucija

Dasatinib u bolesnika ima velik prividni volumen distribucije (2505 l) i koeficijent varijacije (CV% 93%), što ukazuje na to da se lijek široko raspodjeljuje u ekstravaskularnom prostoru. Na

temelju *in vitro* ispitivanja, vezanje dasatiniba za proteine plazme pri klinički značajnim koncentracijama iznosilo je oko 96%.

Biotransformacija

Dasatinib se u ljudi opsežno metabolizira, s mnogim enzimima uključenim u stvaranje njegovih metabolita. U zdravih ispitanika koji su primili 100 mg dasatiniba obilježenog izotopom ugljika [^{14}C], neizmijenjen dasatinib činio je 29% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi. Koncentracija u plazmi i aktivnost izmjerena *in vitro* pokazuju da metaboliti dasatiniba najvjerojatnije ne igraju veliku ulogu u opaženoj farmakologiji lijeka. CYP3A4 je glavni enzim za metabolizam dasatiniba.

Eliminacija

Srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije dasatiniba kreće se u rasponu od 3 sata do 5 sati. Srednja vrijednost prividnog klirensa nakon peroralne primjene iznosi 363,8 l/h (CV% 81,3%).

Dasatinib se pretežno eliminira putem stolice, uglavnom u obliku metabolita. Nakon peroralne primjene pojedinačne doze dasatiniba obilježenog sa [^{14}C], oko 89% doze eliminiralo se u roku od 10 dana, s time da je 4% radioaktivnosti bilo otkriveno u mokraći, a 85% u stolici. Neizmijenjeni dasatinib činio je 0,1% doze u mokraći i 19% doze u stolici, dok su ostatak doze činili metaboliti.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Učinak na farmakokinetiku dasatiniba u jednostrukoj dozi procjenjivan je kod 8 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre koji su primali dozu od 50 mg i 5 bolesnika sa teškim oštećenjem jetre koji su primali dozu od 20 mg u odnosu na odgovarajuće zdrave ljude koji su primali dozu od 70 mg dasatiniba. Srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC dasatiniba prilagođenu za dozu od 70 mg bila je smanjena za 47% kod bolesnika sa umjerenim oštećenjem jetre u odnosu na 8% kod bolesnika sa normalnom jetrenom funkcijom. Kod bolesnika sa teškim oštećenjem jetre, srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC prilagođena dozi od 70 mg smanjena je za 43% u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre, kod kojih je smanjenje bilo 28% (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

Dasatinib i njegovi metaboliti minimalno se izlučuju putem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dasatiniba ocjenjivala se u 104 pedijatrijska bolesnika s leukemijom ili solidnim tumorima (72 su primala lijek u obliku tablete, a 32 u obliku praška za oralnu suspenziju).

U ispitivanju farmakokinetike u pedijatrijskih bolesnika izloženost dasatinibu normalizirana za dozu (C_{avg} , $C_{\min}$ i $C_{\max}$) činila se sličnom u 21 bolesnika s KML u kroničnoj fazi i 16 bolesnika s Ph+ ALL.

Farmakokinetika dasatiniba u obliku tablete ocjenjivala se u 72 pedijatrijska bolesnika s relapsnom ili refraktornom leukemijom ili solidnim tumorima u peroralnim dozama u rasponu od 60 do 120 mg/m² jedanput dnevno te od 50 do 110 mg/m² dvaput dnevno. Podaci su objedinjeni iz dvaju ispitivanja, a pokazali su da se dasatinib brzo apsorbira. Srednja vrijednost $T_{\max}$ opažena je između 0,5 i 6 sati nakon primjene, a srednja vrijednost poluvijeka kretala se od 2 do 5 sati kod svih razina doze i u svim dobnim skupinama. Farmakokinetika dasatiniba pokazala je proporcionalnost dozi, a u pedijatrijskih je bolesnika opaženo povećanje izloženosti povezano s dozom. Nije bilo značajne razlike u farmakokinetici dasatiniba između djece i adolescenata. Geometrijske srednje vrijednosti $C_{\max}$, AUC (0-T) i AUC (INF) dasatiniba normalizirane za dozu bile su slične u djece i adolescenata pri različitim razinama doze. Prema simulaciji utemeljenoj na populacijskom farmakokinetičkom modelu, očekuje se da će preporučeno doziranje tableta prema kategorijama tjelesne težine navedeno u dijelu 4.2 dovesti do slične izloženosti kao tablete u dozi od 60 mg/m². Te podatke treba uzeti u obzir ako se bolesnike planira prebaciti s tableta na prašak za oralnu suspenziju ili obrnuto.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički sigurnosni profil dasatiniba ocijenjen je u nizu ispitivanja *in vitro* i *in vivo* u miševa, štakora, majmuna i kunića.

Primarni toksični učinci nastupili su u probavnom, hematopoetskom i limfnom sustavu. Toksični učinci na probavni sustav ograničavaju doziranje u štakora i majmuna, budući da je crijevo redovito bilo ciljani organ. U štakora su minimalna do umjerena smanjenja parametara eritrocita bila praćena promjenama u koštanoj srži; slične promjene nastupile su u majmuna, ali uz nižu incidenciju. Limfoidna toksičnost u štakora sastojala se od limfoidne deplecije u limfnim čvorovima, slezeni i timusu, te smanjene težine limfnih organa. Promjene u probavnom, hematopoetskom i limfnom sustavu bile su reverzibilne i povukle su se nakon prestanka liječenja.

Bubrežne promjene u majmuna liječenih do 9 mjeseci bile su ograničene na porast pozadinske mineralizacije u bubrežima. Krvarenja u kožu zabilježena su u akutnom ispitivanju pojedinačne peroralne doze u majmuna, ali nisu zabilježena u ispitivanjima ponovljene doze ni u majmuna ni u štakora. U štakora je dasatinib inhibirao agregaciju trombocita *in vitro* i produžio krvarenje iz kutikule *in vivo*, ali nije izazivao spontana krvarenja.

Djelovanje dasatiniba *in vitro* na hERG i Purkinjeova vlakna pokazuje da dasatinib ima potencijal produljenja faze repolarizacije srčanih klijetki (QT interval). Međutim, u telemetrijskom ispitivanju *in vivo* pojedinačne doze u budnih majmuna nije bilo promjena u QT intervalu ili obliku EKG valova.

Dasatinib nije pokazao mutageno djelovanje na bakterijske kulture *in vitro* (Ames test) niti je imao genotoksične učinke u *in vivo* provedenom mikronukleusnom testu u štakora. Dasatinib je *in vitro* imao klastogeno djelovanje na dijeljenje stanica jajnika kineskog hrčka (CHO stanice).

Dasatinib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora u konvencionalnom ispitivanju plodnosti niti na rani embrionalni razvoj u štakora, ali je izazvao embrioletalne učinke pri dozama sličnim kliničkim dozama u ljudi. U ispitivanjima embriofetalnog razvoja, dasatinib je imao embrioletalne učinke s posljedičnim smanjenjem veličine okota u štakora i izazvao promjene u fetalnom kosturu kako štakora, tako i kunića. Ti su se učinci javili pri dozama koje nisu imale toksične učinke na majku, što znači da dasatinib ima selektivne toksične učinke na reprodukciju od faze implantacije do završetka organogeneze.

U miševa je dasatinib izazivao imunosupresiju, koja je ovisila o dozi i učinkovito se rješavala smanjenjem doze i/ili promjenama u rasporedu doziranja. Dasatinib je imao fototoksični potencijal u jednom *in vitro* ispitivanju na mišjim fibroblastima pomoću testa preuzimanja neutralne crvene boje (engl. *neutral red uptake phototoxicity assay*). Dasatinib se nije smatrao fototoksičnim *in vivo* nakon primjene pojedinačne doze u ženki bezdlakog miša, pri čemu je njihova izloženost bila trostruko veća od izloženosti ljudi nakon primjene preporučene terapijske doze (na temelju AUC).

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti, štakori su dobivali oralne doze dasatiniba od 0,3; 1 i 3 mg/kg dnevno. Pri najvišoj dozi razina izloženosti lijeku u plazmi (AUC) općenito je odgovarala izloženosti čovjeka pri preporučenom rasponu početne doze od 100 mg do 140 mg. Zabilježeno je statistički značajno povećanje kombinirane incidencije karcinoma pločastih stanica i papiloma maternice i cerviksa u ženki koje su dobivale visoke doze i adenoma prostate u mužjaka koji su primali niske doze. Važnost ovih nalaza dobivenih u ispitivanjima kancerogenosti na štakorima za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

mikrokristalična celuloza,

karmelozanatrij, umrežena

hidroksipropilceluloza

magnezijev stearat

Film ovojnica
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg i SPRYCEL 70 mg filmom obložene tablete
Alu/Alu blisteri (kalendarski blisteri ili perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze).
HDPE boca s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu.

Kutija sadrži 56 filmom obloženih tableta u 4 kalendarska blistera sa 14 filmom obloženih tableta po blisteru.

Kutija sadrži 60 x 1 filmom obloženu tabletu u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.

Kutija sadrži jednu bocu sa 60 filmom obloženih tableta.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 100 mg i SPRYCEL 140 mg filmom obložene tablete
Alu/Alu blisteri (perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze).
HDPE boca s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu.

Kutija sadrži 30 x 1 filmom obloženu tabletu u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.

Kutija sadrži jednu bocu s 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Filmom obložene tablete se sastoje od jezgre tablete obložene film ovojnicom kako bi se spriječilo izlaganje zdravstvenih radnika djelatnoj tvari. Pri rukovanju nenamjerno zdrobljenim ili prelomljenim tabletama preporučuje se koristiti rukavice od lateksa ili nitrila, kako bi se minimalizirao rizik od izlaganja putem kože.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SPRYCEL 20 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. studenoga 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boca praška za oralnu suspenziju sadrži 990 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

Nakon rekonstitucije jedna boca sadrži 99 ml oralne suspenzije. Jedan ml oralne suspenzije sadrži 10 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml oralne suspenzije sadrži približno 291 mg saharoze, 2,1 mg natrija, 0,25 mg natrijeva benzoata, 0,25 mg benzoatne kiseline, 0,017 mg benzilnog alkohola i <10 ppm sumporova dioksida (E220).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Bijeli do bjelkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SPRYCEL je indiciran u liječenju pedijatrijskih bolesnika kod:

- novodijagnosticirane kronične mijeloične leukemije (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+) u kroničnoj fazi ili Ph+ KML u kroničnoj fazi u bolesnika koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju, uključujući imatinib.
- novodijagnosticirane Ph+ akutne limfoblastične leukemije (ALL) u kombinaciji s kemoterapijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s leukemijom.

Doziranje

Doziranje se temelji na tjelesnoj težini (vidjeti Tablicu 1). Dasatinib se primjenjuje peroralno jedanput dnevno u obliku SPRYCEL praška za oralnu suspenziju ili SPRYCEL filmom obloženih tableta (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za SPRYCEL filmom obložene tablete). Svaka 3 mjeseca, a po potrebi i češće, dozu treba ponovno izračunati na temelju promjena u tjelesnoj težini. Tableta se ne preporučuje za bolesnike koji teže manje od 10 kg; u tih bolesnika treba koristiti prašak za oralnu suspenziju. Preporučuje se povećati ili smanjiti dozu na temelju odgovora i podnošljivosti lijeka kod pojedinog bolesnika. Nema iskustva s liječenjem lijekom SPRYCEL u djece mlađe od godinu dana.

SPRYCEL filmom obložene tablete i SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju nisu bioekvivalentni. Bolesnici koji mogu progutati tablete i žele prijeći sa SPRYCEL praška za oralnu suspenziju na SPRYCEL tablete, odnosno bolesnici koji ne mogu progutati tablete i žele prijeći s tableta na oralnu suspenziju, mogu to učiniti pod uvjetom da se slijede točne preporuke za doziranje za odabrani farmaceutski oblik.

Preporučena početna dnevna doza SPRYCEL praška za oralnu suspenziju za pedijatrijske bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi ili Ph+ ALL i odrasle bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi koji ne mogu progutati tablete prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1: Doza SPRYCEL praška za oralnu suspenziju za bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi i pedijatrijske bolesnike s Ph+ ALL (10 mg/ml suspenzije nakon rekonstitucije)

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza, ml (mg)
od 5 do manje od 10 kg	4 ml (40 mg)
od 10 do manje od 20 kg	6 ml (60 mg)
od 20 do manje od 30 kg	9 ml (90 mg)
od 30 do manje od 45 kg	10,5 ml (105 mg)
najmanje 45 kg	12 ml (120 mg)

Doza praška za oralnu suspenziju za primjenu u odraslih bolesnika u fazi ubrzanja ili fazi mijeloidne ili limfoidne blastne krize (uznapredovala faza) KML ili Ph+ ALL nije utvrđena.

Trajanje liječenja

U kliničkim se ispitivanjima liječenje lijekom SPRYCEL u odraslih s Ph+ KML u kroničnoj fazi, KML u fazi ubrzanja, fazi mijeloidne ili limfoidne blastne krize (uznapredovala faza) ili Ph+ ALL te u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi nastavilo do progresije bolesti ili dok ga bolesnik više nije mogao podnositi. Učinak prekida liječenja na dugoročan ishod bolesti nakon postizanja citogenetskog ili molekularnog odgovora [uključujući potpun citogenetski odgovor (engl. *complete cytogenetic response*, CCyR), značajan molekularni odgovor (engl. *major molecular response*, MMR) i MR4,5] nije ispitivan.

U kliničkim se ispitivanjima SPRYCEL u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL primjenjivao kontinuirano, kao dodatak uzastopnim blokovima osnovne kemoterapije, tijekom najviše dvije godine. U bolesnika koji se zatim podvrgnu presađivanju matičnih stanica SPRYCEL se može primjenjivati još godinu dana nakon presađivanja.

Da bi se postigla preporučena doza, SPRYCEL je dostupan u obliku filmom obloženih tableta od 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg te u obliku praška za oralnu suspenziju (koncentracija suspenzije nakon rekonstitucije iznosi 10 mg/ml). Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na temelju kliničkog odgovora bolesnika i podnošljivosti lijeka.

Postupno povećanje doze

Postupno povećavanje doze prikazano u Tablici 2 preporučuje se za pedijatrijske bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi koji ne postignu hematološki, citogenetski i molekularni odgovor u preporučenim vremenskim točkama prema trenutno važećim smjernicama za liječenje i koji podnose liječenje.

Tablica 2: Postupno povećanje doze za bolesnike s Ph+ KML u kroničnoj fazi

	Doza (maksimalna dnevna doza)	
	Početna doza	Povećanje doze
Prašak za oralnu suspenziju	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)

Postupno povećavanje doze za pedijatrijske bolesnike s Ph+ ALL se ne preporučuje jer se u tih bolesnika SPRYCEL primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom.

Prilagodba doze lijeka zbog nuspojava

Mijelosupresija

U kliničkim je ispitivanjima mijelosupresija obuzdavana preskakanjem doze, smanjenjem doze ili prekidom ispitivanja lijeka. Transfuzija trombocita i transfuzija eritrocita primjenjivane su po potrebi. Hematopoetski faktor rasta primjenjivan je u bolesnika s rezistentnom mijelosupresijom.

Smjernice za prilagodbu doze u pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi sažeto su prikazane u Tablici 3. Smjernice za pedijatrijske bolesnike s Ph+ ALL liječene u kombinaciji s kemoterapijom navedene su u zasebnom odlomku ispod tablice.

Tablica 3: Prilagodbe doze zbog neutropenije i trombocitopenije u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi

1. Ako citopenija potraje dulje od 3 tjedna, provjeriti je li povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži).	Doza (maksimalna dnevna doza)		
	Prvobitna početna doza	Smanjenje doze za jednu razinu	Smanjenje doze za dvije razine
2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, prekinuti liječenje dok ABN ne bude $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$ pa nastaviti liječenje početnom dozom ili smanjenom dozom.	Prašak za oalnu	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)
	suspenciju	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. Ako se citopenija ponovno javi, ponoviti aspirat/biopsiju koštane srži i nastaviti liječenje smanjenom dozom.			

ABN: apsolutni broj neutrofila.

Ako u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi ponovno nastupe neutropenija ili trombocitopenija ≥ 3 . stupnja tijekom potpunog hematološkog odgovora, primjenu lijeka SPRYCEL potrebno je privremeno prekinuti, a zatim nastaviti liječenje smanjenom dozom. Po potrebi treba privremeno smanjiti dozu u slučaju citopenije srednjeg stupnja i odgovora bolesti.

U pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL ne preporučuje se prilagođavanje doze u slučaju hematoloških toksičnosti 1. - 4. stupnja. Ako se zbog neutropenije i/ili trombocitopenije sljedeći blok terapije mora odgoditi za više od 14 dana, primjenu lijeka SPRYCEL potrebno je privremeno prekinuti, a zatim nastaviti s primjenom iste doze kada se započne novi blok terapije. Ako neutropenija i/ili trombocitopenija ustraju, pa se sljedeći blok terapije odgodi za još 7 dana, potrebno je provesti ocjenu

koštane srži kako bi se odredili celularnost i postotak blasta. Ako je celularnost koštane srži $< 10\%$, liječenje lijekom SPRYCEL potrebno je privremeno prekinuti dok ABN ne bude $> 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$), kada se liječenje može nastaviti punom dozom. Ako je celularnost koštane srži $> 10\%$, može se razmotriti nastavak liječenja lijekom SPRYCEL.

Nehematološke nuspojave

Ako se javi umjerena, nehematološka nuspojava 2. stupnja na dasatinib, liječenje treba obustaviti sve do povlačenja nuspojave ili povratka na početno stanje. Ako se nuspojava pojavila prvi put, liječenje treba nastaviti istom dozom, a ako se radilo o ponovnom nastupu nuspojave, dozu treba smanjiti. Ako se uz liječenje dasatinibom razvije teška nehematološka nuspojava 3. ili 4. stupnja, liječenje se mora obustaviti sve dok se nuspojava ne povuče. Nakon toga može se nastaviti s liječenjem na odgovarajući način uz manju dozu, ovisno o početnoj težini nuspojave. U pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji imaju nehematološke nuspojave treba se pridržavati prethodno navedenih preporuka za smanjenje doze u slučaju hematoloških nuspojave. U pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL koji imaju nehematološke nuspojave po potrebi treba smanjiti dozu za jednu razinu, u skladu s prethodno navedenim preporukama za smanjenje doze u slučaju hematoloških nuspojave.

Pleuralni izljev

Ako se dijagnosticira pleuralni izljev, treba prekinuti primjenu dasatiniba sve dok se bolesnika ne pregleda, do povlačenja simptoma ili do povratka na početno stanje. Ako se ova epizoda ne poboljša u roku od približno tjedan dana, treba razmotriti primjenu diuretika ili kortikosteroida ili obaju istodobno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nakon povlačenja prve epizode, treba razmotriti ponovno uvođenje dasatiniba u istoj dozi. Nakon povlačenja naredne epizode, treba ponovno uvesti dasatinib u dozi nižoj za jednu razinu. Nakon povlačenja teške (3. ili 4. stupanj) epizode, liječenje se može prema potrebi nastaviti smanjenom dozom, ovisno o početnoj težini nuspojave.

Smanjenje doze kod istodobne primjene snažnih inhibitora CYP3A4

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 i uzimanje soka od grejpa zajedno s lijekom SPRYCEL (vidjeti dio 4.5). Ako je moguće, za istodobnu primjenu treba odabrati neki drugi lijek, koji ne inhibira ili minimalno inhibira enzimsku aktivnost. Ako se SPRYCEL mora primjenjivati istodobno sa snažnim inhibitorom CYP3A4, potrebno je razmotriti smanjenje doze na:

- 40 mg na dan u bolesnika koji uzimaju SPRYCEL tablete u dozi od 140 mg dnevno
- 20 mg na dan u bolesnika koji uzimaju SPRYCEL tablete u dozi od 100 mg dnevno
- 20 mg na dan u bolesnika koji uzimaju SPRYCEL tablete u dozi od 70 mg dnevno

U bolesnika koji uzimaju SPRYCEL u dozi od 60 mg ili 40 mg dnevno potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka SPRYCEL do prestanka liječenja inhibitorom CYP3A4 ili prelazak na nižu dozu primjenom praška za oralnu suspenziju. Potrebno je razdoblje ispiranja od približno 1 tjedna između prekida primjene inhibitora i ponovnog uvođenja lijeka SPRYCEL.

Predviđa se da će tako smanjene doze lijeka SPRYCEL prilagoditi područje ispod krivulje (AUC) do raspona zabilježenog bez inhibitora CYP3A4; međutim, nisu dostupni klinički podaci za takve prilagođene doze u bolesnika koji primaju snažne inhibitore CYP3A4. Ako bolesnik ne podnosi SPRYCEL nakon smanjenja doze, treba obustaviti primjenu snažnog inhibitora CYP3A4 ili privremeno prekinuti primjenu lijeka SPRYCEL do prestanka liječenja inhibitorom. Nakon prekida liječenja inhibitorom potrebno je razdoblje ispiranja od približno 1 tjedna prije nego što se poveća doza lijeka SPRYCEL.

Smjernice za smanjenje doze u pedijatrijskih bolesnika u kojih se SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju mora primjenjivati zajedno sa snažnim inhibitorom CYP3A4 prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4: Smanjenje doze kod istodobne primjene snažnih inhibitora CYP3A4 u pedijatrijskih bolesnika

Tjelesna težina (kg)	Doza	
	Prvobitna doza	Smanjenje doze
Prašak za oralnu suspenziju		
od 5 do manje od 10 kg	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
od 10 do manje od 20 kg	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
od 20 do manje od 30 kg	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
od 30 do manje od 45 kg	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
najmanje 45 kg	12 ml (120 mg)	2.5 ml (25 mg)

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih bolesnika nisu primijećene klinički važne razlike u farmakokinetici povezane s dobi. Nije potrebna nikakva posebna preporuka za doziranje u starijih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Ipak, SPRYCEL se mora koristiti s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena klinička ispitivanja SPRYCELA u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (ispitivanje u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi isključilo je bolesnike s koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila >3 puta veća od gornje granice normalnog raspona, a ispitivanja u bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju imatinibom isključila su bolesnike s koncentracijom kreatinina u serumu koja je bila >1,5 puta veća od gornje granice normalnog raspona). Budući da je bubrežni klirens dasatiniba i njegovih metabolita <4%, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ne očekuje se smanjenje ukupnog klirensa iz tijela.

Način primjene

SPRYCEL se mora primijeniti peroralno. Može se uzeti uz obrok ili bez njega, ali se mora uzimati uvijek dosljedno ili ujutro ili navečer (vidjeti dio 5.2). Oralna suspenzija ne smije se uzimati s grejpom ni sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5). Rekonstituirana oralna suspenzija može se dodatno pomiješati s mlijekom, jogurtom ili bistrim/gustim sokom od jabuke.

Za informacije o pripremi i primjeni ovog lijeka i upute za uporabu vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Klinički značajne interakcije

Dasatinib je supstrat i inhibitor citokroma P450 (CYP) 3A4. Stoga postoji mogućnost interakcije s drugim istodobno primijenjenim lijekovima koji se metaboliziraju primarno preko CYP3A4 ili moduliraju aktivnost tog enzima (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i lijekova ili tvari koje potentno inhibiraju CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok od grejpa) može povećati izloženost dasatinibu. Stoga se u bolesnika koji primaju dasatinib ne preporučuje istodobna primjena potentnih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ili biljni pripravci koji sadrže *Hypericum perforatum*, također poznatu pod imenom „gospina trava“) mogu znatno smanjiti izloženost dasatinibu i time povećati rizik

od neuspjeha liječenja. Stoga je u bolesnika koji primaju dasatinib potrebno odabrati zamjenske lijekove s manjim potencijalom za indukciju CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i supstrata CYP3A4 može povećati izloženost supstratu CYP3A4. Stoga je potreban oprez kada se dasatinib primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 koji imaju uzak terapijski indeks, kao što su astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dasatiniba i antagonista histaminskih H₂ receptora (npr. famotidin), inhibitora protonske pumpe (npr. omeprazol) ili aluminijevog hidroksida/magnezijevog hidroksida može smanjiti izloženost dasatinibu. Zbog toga se ne preporučuje istodobna primjena antagonista H₂ receptora i inhibitora protonske pumpe, dok se pripravci s aluminijevim hidroksidom ili magnezijevim hidroksidom moraju primijeniti najmanje 2 sata prije ili 2 sata poslije primjene dasatiniba (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Prema podacima iz farmakokinetičkih ispitivanja jednokratne doze bolesnici s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu (vidjeti dio 5.2). Zbog ograničenja ovog kliničkog ispitivanja, oprez je potreban pri primjeni dasatiniba kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom.

Važne nuspojave

Mijelosupresija

Liječenje dasatinibom povezano je s anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Njihova je pojava ranija i češća u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML ili Ph⁺ ALL nego u onih u kroničnoj fazi KML. U odraslih bolesnika u uznapredovaloj fazi KML ili Ph⁺ ALL liječenih dasatinibom u monoterapiji, potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku svakog tjedna tijekom prva 2 mjeseca liječenja, a nakon toga jedanput mjesečno ili prema kliničkoj indikaciji. U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi, kompletnu krvnu sliku treba raditi svaka 2 tjedna tijekom 12 tjedana, a zatim svaka 3 mjeseca nakon toga ili prema kliničkoj indikaciji. U pedijatrijskih bolesnika s Ph⁺ ALL liječenih dasatinibom u kombinaciji s kemoterapijom kompletnu krvnu sliku treba napraviti prije početka svakog bloka kemoterapije i prema kliničkoj indikaciji. Tijekom konsolidacijskih blokova kemoterapije kompletnu krvnu sliku treba raditi svaka 2 dana do oporavka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Mijelosupresija je obično reverzibilna i najčešće se zbrinjava privremenim prekidom primjene ili smanjenjem doze dasatiniba.

Krvarenje

U bolesnika s KML u kroničnoj fazi (n=548), 5 bolesnika (1%) koji su primali dasatinib imali su 3. ili 4. stupanj krvarenja. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi koji su primali preporučenu dozu lijeka SPRYCEL (n=304), teško krvarenje u središnji živčani sustav (CNS) nastupilo je u 1% bolesnika. Jedan je slučaj imao smrtni ishod i bio je povezan s trombocitopenijom 4. stupnja prema općim kriterijima toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria* - CTC). Gastrointestinalno krvarenje 3. ili 4. stupnja nastupilo je u 6% bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi i općenito je zahtijevalo prekid liječenja i primjenu transfuzije. Druga krvarenja 3. ili 4. stupnja javila su se u 2% bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi. U tih bolesnika većina nuspojava povezanih s krvarenjima bila je povezana s trombocitopenijom 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.8). Dodatno, određivanje trombocita *in vitro* i *in vivo* sugerira da liječenje lijekom SPRYCEL reverzibilno utječe na aktivaciju trombocita.

Nužno je biti na oprezu ako bolesnici moraju uzimati lijekove koji inhibiraju funkciju trombocita ili antikoagulanse.

Zadržavanje tekućine

Dasatinib je povezan sa zadržavanjem tekućine. U kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 60 mjeseci praćenja, 3. ili 4. stupanj zadržavanja tekućine bio je zabilježen u 13 bolesnika (5%) u skupini liječenoj dasatinibom te u 2 bolesnika (1%) u skupini liječenoj imatinibom (vidjeti dio 4.8). Među svim bolesnicima s KML u

kroničnoj fazi liječenima lijekom SPRYCEL, teško zadržavanje tekućine primijećeno je u 32 bolesnika (6%) koja su SPRYCEL primala u preporučenoj dozi (n=548). U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL koji su primali SPRYCEL u preporučenoj dozi (n=304), zadržavanje tekućine 3. ili 4. stupnja bilo je prijavljeno u 8% bolesnika, uključujući pleuralni izljev 3. ili 4. stupnja u 7% i perikardijalni izljev 3. ili 4. stupnja u 1% bolesnika. Među tim je bolesnicima plućni edem 3. ili 4. stupnja bio prijavljen u 1% bolesnika, jednako kao i plućna hipertenzija.

U bolesnika koji razviju simptome koji upućuju na pleuralni izljev, kao što su dispneja ili suhi kašalj, mora se napraviti rendgensku snimku pluća. Pleuralni izljev stupnja 3. ili 4. može zahtijevati izvođenje torakocenteze i terapiju kisikom. Nuspojave zadržavanja tekućine uglavnom su bile zbrinute uvođenjem potpornih mjera koje su uključivale primjenu diuretika i kratkotrajnu primjenu steroida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). U bolesnika u dobi od 65 ili više godina veća je vjerojatnost pleuralnog izljeva, dispneje, kašlja, perikardijalnog izljeva i kongestivnog zatajenja srca nego u mlađih bolesnika, pa stoga stariji bolesnici moraju biti strogo nadzirani. U bolesnika s pleuralnim izljevom prijavljeni su i slučajevi hiloraksa (vidjeti dio 4.8).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Prijavljen je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena kateterizacijom desne strane srca) povezan s liječenjem dasatinibom (vidjeti dio 4.8). U tim je slučajevima PAH bio zabilježen nakon početka terapije dasatinibom, uključujući i nakon više od jedne godine liječenja.

Prije početka liječenja dasatinibom bolesnike se mora pregledati na znakove i simptome eventualnih podležućih bolesti srca ili pluća. Na početku liječenja mora se napraviti ultrazvuk srca u svakog bolesnika u kojeg postoje simptomi bolesti srca te razmotriti potrebu ultrazvuka srca u bolesnika u kojih postoje rizični faktori za bolesti srca ili pluća. U bolesnika koji razviju dispneju i umor nakon početka terapije mora se razmotriti uobičajena etiologija tih simptoma, uključujući pleuralni izljev, plućni edem, anemiju ili infiltraciju pluća. U skladu s preporukama za liječenje nehematoloških nuspojava (vidjeti dio 4.2), za vrijeme ove evaluacije mora se smanjiti dozu dasatiniba ili prekinuti njegovu primjenu. Ako se ne pronađe objašnjenje ili uzrok ili ako nema poboljšanja na smanjenje doze ili prekid terapije, mora se razmotriti dijagnozu PAH-a. Dijagnostička obrada mora slijediti i biti u skladu sa standardnim smjernicama. Ako se potvrdi PAH, primjena dasatiniba mora se trajno prekinuti. Praćenje bolesnika mora biti u skladu sa standardnim smjernicama. Nakon prestanka terapije dasatinibom u bolesnika s PAH-om koji su primali dasatinib opažena su poboljšanja hemodinamskih i kliničkih parametara.

Produženje QT intervala

Podaci iz ispitivanja *in vitro* pokazuju da dasatinib može produžiti repolarizaciju srčane klijetke (QT interval) (vidjeti dio 5.3). Od 258 bolesnika liječenih dasatinibom i 258 bolesnika liječenih imatinibom u ispitivanju faze III terapije novodijagnosticirane KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 60 mjeseci praćenja, po 1 bolesnik (<1%) u svakoj skupini imao je produljenje QTc intervala koje je bilo prijavljeno kao nuspojava. Medijan promjene QTcF u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 3,0 msek u bolesnika liječenih dasatinibom u odnosu na 8,2 msek u bolesnika liječenih imatinibom. Po jedan bolesnik (<1%) u svakoj skupini imao je QTcF >500 msek. U 865 bolesnika s leukemijom koji su bili liječeni dasatinibom u kliničkim ispitivanjima faze II, prosječne promjene od početnih vrijednosti QTc intervala prema Fridericija metodi (QTcF) iznosile su 4-6 msek; gornje granice 95% intervala pouzdanosti za sve prosječne promjene u odnosu na početne vrijednosti bile su <7 msek (vidjeti dio 4.8).

Produženja QTc intervala bila su prijavljena kao nuspojava u 15 (1%) od 2182 bolesnika koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju imatinibom, a koji su primali dasatinib u kliničkim ispitivanjima. U 21 bolesnika (<1%) zabilježen je QTcF >500 msek.

Dasatinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili u kojih se može razviti produženje QTc intervala. To uključuje bolesnike s hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, bolesnike s kongenitalnim sindromom dugog QT intervala, bolesnike koji uzimaju antiaritmičke ili druge lijekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala te bolesnike na kumulativno visokoj dozi

antraciklinske terapije. Hipokalijemija ili hipomagnezijemija moraju se korigirati prije primjene dasatiniba.

Srčane nuspojave

Dasatinib je ispitivan u randomiziranom kliničkom ispitivanju u 519 bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi u koje su bili uključeni bolesnici s postojećom srčanom bolešću. Srčane nuspojave kao što su kongestivno zatajivanje srca/srčana disfunkcija, perikardijalni izljev, aritmije, palpitacije, produljenje QT intervala i infarkt miokarda (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) bile su zabilježene u bolesnika koji su uzimali dasatinib. Srčane nuspojave bile su češće u bolesnika s rizičnim faktorima ili srčanom bolešću u anamnezi. Bolesnici s rizičnim faktorima (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest) ili srčanom bolešću u anamnezi (npr. prethodna perkutana koronarna intervencija, potvrđena bolest koronarnih arterija) moraju se pažljivo nadzirati zbog kliničkih znakova i simptoma koji upućuju na disfunkciju srca, kao što su bol u prsištu, nedostatak zraka i dijaforeza.

Ako se razviju ti klinički znakovi ili simptomi, liječnicima se savjetuje da privremeno prekinu primjenu dasatiniba i razmotre potrebu za primjenom neke druge terapije specifične za KML. Nakon povlačenja tih znakova i simptoma, a prije nastavka liječenja dasatinibom, mora se izvršiti procjena srčane funkcije. Dasatinib se može nastaviti primjenjivati u prethodnoj dozi u slučaju da su nuspojave bile blage/umjerene (≤ 2 stupnja) ili u smanjenoj dozi u slučaju teških nuspojava (≥ 3 stupnja) (vidjeti dio 4.2). Bolesnike u kojih se nastavlja liječenje mora se periodički kontrolirati.

Bolesnici s nekontroliranom ili značajnom kardiovaskularnom bolešću nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Trombotska mikroangiopatija (TMA)

Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze povezani su s trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući pojedinačne slučajeve prijavljene kod primjene lijeka SPRYCEL (vidjeti dio 4.8). Ako laboratorijski ili klinički nalazi u bolesnika koji prima SPRYCEL upućuju na TMA, potrebno je prekinuti liječenje lijekom SPRYCEL i provesti temeljitu ocjenu radi utvrđivanja TMA, uključujući određivanje aktivnosti enzima ADAMTS13 i prisutnosti protutijela na ADAMTS13. Ako je razina protutijela na ADAMTS13 povišena, a aktivnost enzima ADAMTS13 niska, liječenje lijekom SPRYCEL ne smije se nastaviti.

Ponovna aktivacija hepatitisa B

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda. Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja lijekom SPRYCEL. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje lijekom SPRYCEL, potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

Učinci na rast i razvoj u pedijatrijskih bolesnika

U ispitivanjima lijeka SPRYCEL provedenima u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi koji su bili otporni na imatinib/nisu podnosili imatinib i prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi, lijekom uzrokovani štetni događaji povezani s rastom i razvojem kostiju su nakon najmanje 2 godine liječenja prijavljeni u 6 (4,6%) bolesnika, a jedan od njih bio je teškog intenziteta (zastoj u rastu 3. stupnja). Tih 6 slučajeva uključivalo je slučajeve kasnog sraštavanja epifize, osteopenije, zastoja u rastu i ginekomastije (vidjeti dio 5.1). Ove je rezultate teško tumačiti u kontekstu kroničnih bolesti kao što je KML i zahtijevaju dugoročno praćenje.

U ispitivanjima lijeka SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom provedenima u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ ALL, lijekom uzrokovani štetni događaji povezani s rastom i

razvojem kostiju su nakon najviše 2 godine liječenja prijavljeni u 1 (0,6%) bolesnika. Radilo se o osteopeniji 1. stupnja.

Zaostajanje u rastu primijećeno je u pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Nakon najviše 2 godine liječenja, uočen je trend smanjenja očekivane visine u istom stupnju kao što je opaženo samo uz korištenje kemoterapije, bez utjecaja na očekivanu težinu i BMI i bez povezanosti s hormonskim abnormalnostima ili drugim laboratorijskim parametrima. Preporučuje se praćenje rasta i razvoja kostiju u pedijatrijskih bolesnika.

Pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 2,1 mg natrija po ml SPRYCEL oralne suspenzije. Pri najvećoj dnevnoj dozi od 16 ml oralne suspenzije, to odgovara 1,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

Saharoza

Nakon rekonstitucije s vodom, SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju sadrži približno 0,29 g/ml saharoze. U preporučenoj dozi za pedijatrijske bolesnike, SPRYCEL oralna suspenzija sadrži 1,17 grama saharoze na 40 mg dasatiniba i 4,37 grama saharoze na 150 mg dasatiniba. To treba uzeti u obzir u bolesnika sa šećernom bolešću.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Može štetiti zubima.

Benzoatna kiselina i benzoati

SPRYCEL sadrži 0,25 mg benzoatne kiseline u jednom ml oralne suspenzije i 0,25 mg natrijeva benzoata u jednom ml oralne suspenzije.

Benzoatna kiselina/sol benzoatne kiseline može pojačati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

Benzilni alkohol

SPRYCEL sadrži 0,017 mg benzilnog alkohola u jednom ml oralne suspenzije.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Bolesnike mlađe od 3 godine treba pratiti zbog moguće pojave dišnih simptoma.

SPRYCEL se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje dasatinibom (vidjeti dio 4.6). Trudnice i bolesnice koje bi mogle zatrudnjeti treba upozoriti na mogući rizik za dijete povezan s dasatinibom i pomoćnom tvari benzilnim alkoholom, koji se s vremenom može nakupljati i uzrokovati metaboličku acidozu.

Lijek treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, jer se benzilni alkohol s vremenom može nakupljati i uzrokovati metaboličku acidozu.

Sumporov dioksid (E220)

Rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelatne tvari koje mogu povećati koncentraciju dasatiniba u plazmi

In vitro ispitivanja pokazuju da je dasatinib supstrat enzima CYP3A4. Istodobna primjena dasatiniba i lijekova ili tvari koje su potentni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, sok od grejpa) može povećati izloženost dasatinibu. Stoga se u bolesnika koji primaju dasatinib ne preporučuje sistemska primjena potentnog inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Na temelju ispitivanja *in vitro*, vezanje dasatiniba za proteine plazme pri klinički značajnim koncentracijama iznosi oko 96%. Nisu provedena ispitivanja kojima bi se mogle utvrditi interakcije dasatiniba s lijekovima vezanima na proteine. Nije poznato u kojoj mjeri dasatinib može istisnuti druge lijekove iz veze s bjelancevinama i obrnuto te koliki to ima klinički značaj.

Djelatne tvari koje mogu smanjiti koncentraciju dasatiniba u plazmi

Kad se dasatinib primijenio nakon 8 dana svakodnevne primjene 600 mg rifampicina, potentnog induktora CYP3A4, AUC dasatiniba smanjio se za 82%. Drugi lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili biljni pripravci koji sadrže *Hypericum perforatum*, poznatu i kao „gospina trava“) također mogu pojačati metabolizam i smanjiti koncentraciju dasatiniba u plazmi. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena potentnih induktora CYP3A4 i dasatiniba. U bolesnika u kojih je indicirana primjena rifampicina ili drugih induktora CYP3A4 moraju se koristiti zamjenski lijekovi koji slabije induciraju taj enzim. Dopuštena je istodobna primjena dasatiniba s deksametazonom, slabim induktorom CYP3A4; kod istodobne primjene s deksametazonom očekuje se smanjenje AUC dasatiniba za približno 25%, što vjerojatno nije klinički značajno.

Antagonisti histaminskih H₂ receptora i inhibitori protonske pumpe

Dugotrajna supresija sekrecije želučane kiseline antagonistima H₂ receptora ili inhibitorima protonske pumpe (npr. famotidin ili omeprazol) vjerojatno će smanjiti izloženost dasatinibu. U ispitivanju pojedinačne doze u zdravih ispitanika, primjenom famotidina 10 sati prije pojedinačne doze lijeka SPRYCEL smanjila se izloženost dasatinibu za 61%. U ispitivanju 14 zdravih ispitanika, jednokratna primjena doze lijeka SPRYCEL od 100 mg 22 sata nakon četverodnevne primjene doze omeprazola od 40 mg u stanju dinamičke ravnoteže smanjila je AUC dasatiniba za 43%, a C_{max} dasatiniba za 42%. U bolesnika koji primaju SPRYCEL mora se razmotriti primjena antacida umjesto antagonista H₂ receptora ili inhibitora protonske pumpe (vidjeti dio 4.4).

Antacidi

Neklinički podaci pokazuju da topljivost dasatiniba ovisi o pH. U zdravih je ispitanika istodobna primjena antacida od aluminijevog hidroksida ili magnezijevog hidroksida i lijeka SPRYCEL smanjila AUC lijeka SPRYCEL nakon pojedinačne doze za 55% te C_{max} za 58%. Međutim, kad su antacidi bili primijenjeni 2 sata prije pojedinačne doze lijeka SPRYCEL, nisu bile opažene nikakve značajne promjene u koncentraciji dasatiniba ili izloženosti dasatinibu. Stoga se antacidi mogu primijeniti najmanje 2 sata prije ili 2 sata poslije primjene lijeka SPRYCEL (vidjeti dio 4.4).

Djelatne tvari čije su koncentracije u plazmi promijenjene zbog dasatiniba

Istodobna primjena dasatiniba i supstrata CYP3A4 može povećati izloženost supstratu CYP3A4. U ispitivanju u zdravih ispitanika, pojedinačna doza od 100 mg dasatiniba povećala je AUC i C_{max} izloženosti simvastatinu, poznatom supstratu CYP3A4, za 20% odnosno za 37%. Ne može se isključiti mogućnost da su takvi učinci još veći nakon višestrukih doza dasatiniba. Zbog toga se supstrate CYP3A4 za koje se zna da imaju uski terapijski indeks (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi [ergotamin, dihidroergotamin]) mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju dasatinib (vidjeti dio 4.4).

Podaci iz ispitivanja *in vitro* pokazuju da postoji i potencijalni rizik od interakcije sa supstratima CYP2C8, kao što su glitazoni.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Muškarci i žene u reproduktivnoj dobi koji su spolno aktivni trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja.

Trudnoća

Iskustva u ljudi ukazuju na sumnju da dasatinib uzrokuje kongenitalne malformacije uključujući oštećenje neuralne cijevi i štetan farmakološki učinak na fetus ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

SPRYCEL se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje dasatinibom. U slučaju da se SPRYCEL primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnicu se mora informirati o potencijalnim rizicima za fetus.

Dojenje

Informacije o izlučivanju dasatiniba u majčino mlijeko u ljudi ili životinja nedostadne su ili ograničene. Fizikalno-kemijski i dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci ukazuju na to da se dasatinib u ljudi izlučuje u majčino mlijeko i ne može se isključiti rizik za dojenče.

Za vrijeme liječenja lijekom SPRYCEL dojenje se mora prekinuti.

Trudnice i dojilje trebaju izbjegavati izlaganje SPRYCEL prašku za oralnu suspenziju.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama liječenje dasatinibom nije utjecalo na plodnost mužjaka ni ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Liječnici i drugi zdravstveni radnici trebaju savjetovati muškarce odgovarajuće dobi o mogućim učincima lijeka SPRYCEL na plodnost. To savjetovanje može uključivati razmatranje mogućnosti pohranjivanja sperme.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

SPRYCEL malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike se mora upozoriti na nuspojave poput omaglice ili zamagljenog vida, koje se mogu javiti tijekom liječenja dasatinibom. Stoga se mora preporučiti oprez pri upravljanju vozilima i radu na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci navedeni u nastavku odražavaju izloženost lijeku SPRYCEL u monoterapiji u svim dozama koje su se ispitivale u kliničkim ispitivanjima (N=2900), a obuhvaćaju 324 odrasla bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi, 2388 odraslih bolesnika s Ph+ ALL ili KML u kroničnoj ili uznapredovaloj fazi koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili te 188 pedijatrijskih bolesnika.

U 2712 odraslih bolesnika s KML u kroničnoj fazi, KML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL, medijan trajanja liječenja iznosio je 19,2 mjeseca (raspon 0-93,2 mjeseca). U randomiziranom ispitivanju provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi, medijan trajanja liječenja iznosio je približno 60 mjeseci. Medijan trajanja liječenja u 1618 odraslih bolesnika s KML u kroničnoj fazi iznosio je 29 mjeseci (raspon 0-92,9 mjeseci). Medijan trajanja liječenja u 1094 odrasla bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL iznosio je 6,2 mjeseca (raspon 0-93,2 mjeseca). Medijan trajanja liječenja među 188 bolesnika u pedijatrijskim ispitivanjima iznosio je 26,3 mjeseca (raspon 0-99,6 mjeseci). U podskupini od 130 pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi liječenih lijekom SPRYCEL, medijan trajanja liječenja iznosio je 42,3 mjeseca (raspon 0,1-99,6 mjeseci).

Većina bolesnika koji su primali SPRYCEL u nekom je trenutku tijekom liječenja razvila nuspojave. U cjelokupnoj populaciji od 2712 odraslih ispitanika liječenih lijekom SPRYCEL, u njih 520 (19%) nastupile su nuspojave koje su dovele do prekida liječenja.

Cjelokupan sigurnosni profil lijeka SPRYCEL u pedijatrijskoj populaciji s Ph+ KML u kroničnoj fazi bio je sličan onome u odrasloj populaciji, neovisno o formulaciji, s time da u pedijatrijskih bolesnika nisu prijavljeni slučajevi perikardijalnog izljeva, pleuralnog izljeva, plućnog edema ni plućne hipertenzije. Od 130 pedijatrijskih ispitanika s KML u kroničnoj fazi liječenih lijekom SPRYCEL, u 2 (1,5%) bolesnika javile su se nuspojave koje su dovele do prekida liječenja.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće su nuspojave, osim promjena u laboratorijskim nalazima, bile prijavljene u bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL kao monoterapijom u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet (Tablica 5). Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka nakon stavljanja lijeka u promet).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5: Tablični sažetak nuspojava

Infekcije i infestacije	
<i>Vrlo često</i>	infekcije (uključujući bakterijske, virusne, gljivične, nespecificirane)
<i>Često</i>	upala pluća (uključujući bakterijsku, virusnu i gljivičnu), infekcije/upale gornjih dišnih putova, infekcija herpes virusom (uključujući citomegalovirus - CMV), infektivni enterokolitis, sepsa (uključujući manje česte slučajeve sa smrtnim ishodom)
<i>Nepoznato</i>	ponovna aktivacija hepatitisa B
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
<i>Vrlo često</i>	mijelosupresija (uključujući anemiju, neutropeniju, trombocitopeniju)
<i>Često</i>	febrilna neutropenija
<i>Manje često</i>	limfadenopatija, limfopenija
<i>Rijetko</i>	aplazija čiste crvene krvne loze
Poremećaji imunološkog sustava	
<i>Manje često</i>	preosjetljivost (uključujući nodozni eritem)
<i>Rijetko</i>	anafilaktički šok
Endokrini poremećaji	
<i>Manje često</i>	hipotireoza
<i>Rijetko</i>	hipertireoza, tireoiditis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
<i>Često</i>	poremećaji apetita ^a , hiperuricemija
<i>Manje često</i>	sindrom lize tumora, dehidracija, hipoalbuminemija, hiperkolesterolemija
<i>Rijetko</i>	šećerna bolest
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Često</i>	depresija, nesanica
<i>Manje često</i>	anksioznost, konfuzno stanje, afektivna labilnost, smanjeni libido
Poremećaji živčanog sustava	
<i>Vrlo često</i>	glavobolja
<i>Često</i>	neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), omaglica, disgeuzija, somnolencija
<i>Manje često</i>	krvarenje u središnji živčani sustav ^{*b} , sinkope, tremor, amnezija, poremećaj ravnoteže
<i>Rijetko</i>	moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka, konvulzije, optički neuritis, paraliza VII moždanog živca, demencija, ataksija
Poremećaji oka	
<i>Često</i>	poremećaji vida (uključujući smetnje vida, zamagljen vid i smanjena oštrina vida), suhoća oka
<i>Manje često</i>	smetnje vida, konjunktivitis, fotofobija, pojačano suzenje

Poremećaji uha i labirinta	
<i>Često</i>	tinitus
<i>Manje često</i>	gubitak sluha, vrtoglavica
Srčani poremećaji	
<i>Često</i>	kongestivno zatajenje srca/srčana disfunkcija ^{*c} , perikardijalni izljev*, aritmije (uključujući tahikardiju), palpitacije
<i>Manje često</i>	infarkt miokarda (uključujući smrtni ishod)*, elektrokardiografski vidljivo produženje QT intervala*, perikarditis, ventrikularna aritmija (uključujući ventrikularnu tahikardiju), angina pectoris, kardiomegalija, abnormalnosti T-vala na elektrokardiogramu, povišene vrijednosti troponina
<i>Rijetko</i>	plućno srce, miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčani zastoj, produljenje PR intervala na elektrokardiogramu, bolest koronarnih arterija, pleuroperikarditis
<i>Nepoznato</i>	fibrilacija atrijske/ undulacija atrijske
Krvožilni poremećaji	
<i>Vrlo često</i>	krvarenje ^{*d}
<i>Često</i>	hipertenzija, naleti crvenila
<i>Manje često</i>	hipotenzija, tromboflebitis, tromboza
<i>Rijetko</i>	duboka venska tromboza, embolija, livedo reticularis
<i>Nepoznato</i>	trombotična mikroangiopatija
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja	
<i>Vrlo često</i>	pleuralni izljev*, dispneja
<i>Često</i>	plućni edem*, plućna hipertenzija, plućni infiltrati, pneumonitis, kašalj
<i>Manje često</i>	plućna arterijska hipertenzija, bronhospazam, astma,*
<i>Rijetko</i>	plućna embolija, akutni respiratorni distress sindrom
<i>Nepoznato</i>	intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava	
<i>Vrlo često</i>	proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
<i>Često</i>	gastrointestinalno krvarenje*, kolitis (uključujući neutropenijski kolitis), gastritis, upala sluznice (uključujući mukozitis/stomatitis), dispepsija, distenzija abdomena, konstipacija, poremećaji mekih tkiva usne šupljine
<i>Manje često</i>	pankreatitis (uključujući akutni pankreatitis), ulkus u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, ezofagitis, ascites*, analna fisura, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolest
<i>Rijetko</i>	gastroenteropatija s gubitkom proteina, ileus, analna fistula
<i>Nepoznato</i>	fatalno gastrointestinalno krvarenje *
Poremećaji jetre i žuči	
<i>Manje često</i>	hepatitis, kolecistitis, kolestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Vrlo često</i>	kožni osip ^e
<i>Često</i>	alopecija, dermatitis (uključujući ekcem), pruritus, akne, suha koža, urtikarija, hiperhidroza
<i>Manje često</i>	neutrofilna dermatoza, fotosenzibilnost, poremećaj pigmentacije, panikulitis, kožni ulkus, bulozna stanja, poremećaj noktiju, sindrom palmarno plantarne eritrodizestezijske (sindrom šake i stopala), poremećaj kose
<i>Rijetko</i>	leukocitoklastični vaskulitis, kožna fibroza
<i>Nepoznato</i>	Stevens-Johnson sindrom ^f
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i veznog tkiva	
<i>Vrlo često</i>	mišićno-koštana bol ^g
<i>Često</i>	artralgijska, mialgijska, mišićna slabost, mišićno-koštana ukočenost, spazam mišića
<i>Manje često</i>	rabdomioliza, osteonekroza, upala mišića, tendinitis, artritis
<i>Rijetko</i>	kasno srastanje epifiza, ^h zastoj u rastu ^h
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
<i>Manje često</i>	oštećenje funkcije bubrega (uključujući zatajenje bubrega), učestalo mokrenje, proteinurija
<i>Nepoznato</i>	nefrotski sindrom

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	
<i>Rijetko</i>	abortus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
<i>Manje često</i>	ginekomastija, menstrualni poremećaj
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
<i>Vrlo često</i>	periferni edem ⁱ , umor, pireksija, edem lica ^j
<i>Često</i>	astenija, bol, bol u prsištu, generalizirani edem ^{*k} , zimice
<i>Manje često</i>	malaksalost, drugi površinski edem ^l
<i>Rijetko</i>	poremećaj hoda
Pretrage	
<i>Često</i>	smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
<i>Manje često</i>	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	
<i>Često</i>	kontuzije

^a Uključuje smanjen apetit, brz nastup osjećaja sitosti, pojačan apetit.

^b Uključuje krvarenje u središnji živčani sustav, cerebralni hematom, cerebralno krvarenje, ekstraduralni hematom, intrakranijalno krvarenje, hemoragijski moždani udar, subarahnoidalno krvarenje, subduralni hematom i subduralno krvarenje.

^c Uključuje povišene vrijednosti natriuretskog peptida tipa B (moždani natriuretski peptid), ventrikularnu disfunkciju, disfunkciju lijeve klijetke, disfunkciju desne klijetke, srčano zatajenje, akutno zatajenje srca, kronično zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, dijastoličku disfunkciju, smanjenje ejekcijske frakcije i zatajenje klijetke, zatajenje lijeve klijetke, zatajenje desne klijetke i ventrikularnu hipokineziju.

^d Isključuje gastrointestinalno krvarenje i krvarenje u središnji živčani sustav; ove su nuspojave prijavljene prema organskom sustavu pod poremećajima probavnog sustava odnosno poremećajima živčanog sustava.

^e Uključuje medikamentoznu erupciju, eritem, multiformni eritem, eritrozu, ekfolijativni osip, generalizirani eritem, genitalni osip, toplinski osip, milia, milijariju, pustuloznu psorijazu, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapulozni osip, papulozni osip, pruritički osip, pustulozni osip, vezikularni osip, ljuštenje kože, nadraženost kože, toksičnu kožnu erupciju, vezikularnu urtikariju i vaskulitični osip.

^f Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su pojedinačni slučajevi Stevens-Johnson sindroma. Nije se moglo utvrditi da li je ta mukokutana nuspojava direktno povezana s lijekom SPRYCEL ili s istodobno primjenjivanim lijekovima.

^g Mišićno koštana bol prijavljena tijekom liječenja ili nakon njegova prekida.

^h Prijavljeno često u pedijatrijskim ispitivanjima.

ⁱ Gravitacijski edem, lokalizirani edem, periferni edem.

^j Edem konjunktiva, edem oka, oticanje oka, edem vjeđa, edem lica, edem usana, makularni edem, edem usta, orbitalni edem, periorbitalni edem, oticanje lica.

^k Preopterećenje tekućinom, zadržavanje tekućine, gastrointestinalni edem, generalizirani edem, periferno oticanje, edem, edem zbog srčane bolesti, perinefritički izljev, postproceduralni edem, visceralni edem.

^l Oticanje genitalija, edem na mjestu incizije, genitalni edem, edem penisa, oticanje penisa, edem skrotuma, oticanje kože, oticanje testisa, vulvovaginalno oticanje.

^{*} Za detaljnije informacije, vidjeti dio Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Mijelosupresija

Liječenje lijekom SPRYCEL povezano je s anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Te se promjene ranije i češće javljaju u bolesnika s KML u uznapredovaloj fazi i bolesnika s Ph+ ALL nego u bolesnika s KML u kroničnoj fazi (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje

U bolesnika koji su uzimali SPRYCEL zabilježene su nuspojave krvarenje povezane s lijekom u rasponu od petehija i epistakse do gastrointestinalnog krvarenja i krvarenja u središnji živčani sustav (CNS) 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Zadržavanje tekućine

Razne nuspojave poput pleuralnog izljeva, ascitesa, plućnog edema i perikardijalnog izljeva sa ili bez površinskih edema mogu se zajednički opisati kao "zadržavanje tekućine". Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja u ispitivanju provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi, nuspojave zadržavanja tekućine uzrokovani primjenom dasatiniba uključivali su pleuralni izljev (28%), površinski edem (14%), plućnu hipertenziju (5%), generalizirani edem (4%) i perikardijalni izljev (4%). Kongestivno zatajenje srca/srčana disfunkcija i plućni edem prijavljeni su u < 2% bolesnika.

Kumulativna stopa pleuralnog izljeva (svih stupnjeva) uzrokovana primjenom dasatiniba tijekom vremena iznosila je 10% nakon 12 mjeseci, 14% nakon 24 mjeseca, 19% nakon 36 mjeseci, 24% nakon 48 mjeseci i 28% nakon 60 mjeseci. Ukupno je 46 bolesnika liječenih dasatinibom imalo rekurentne pleuralne izljeve. U 17 bolesnika zabilježene su 2 odvojene nuspojave, u njih 6 zabilježene su 3 nuspojave, u 18 bolesnika zabilježeno je 4 – 8 nuspojava, dok je u 5 bolesnika zabilježeno > 8 epizoda pleuralnog izljeva.

Medijan vremena do nastupa prvog pleuralnog izljeva 1. ili 2. stupnja uzrokovanog primjenom dasatiniba iznosio je 114 tjedana (raspon: 4 - 299 tjedana). Manje od 10% bolesnika s pleuralnim izljevom imalo je teške pleuralne izljeve (3. ili 4. stupnja) uzrokovane primjenom dasatiniba. Medijan vremena do nastupa prvog pleuralnog izljeva $\geq$ 3. stupnja uzrokovanog primjenom dasatiniba iznosio je 175 tjedana (raspon: 114-274 tjedna). Medijan trajanja pleuralnog izljeva (svih stupnjeva) uzrokovanoga primjenom dasatiniba iznosio je 283 dana (~40 tjedana).

Pleuralni izljev obično je bio reverzibilan te se zbrinjavao privremenim prekidom liječenja lijekom SPRYCEL i primjenom diuretika ili drugim prikladnim mjerama potpornog liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Među bolesnicima liječenima dasatinibom koji su imali pleuralni izljev uzrokovan primjenom lijeka (n=73), u njih 45 (62%) privremeno je prekinuta primjena lijeka, dok je u 30 bolesnika (41%) smanjena doza. Uz to, 34 (47%) bolesnika primala su diuretike, 23 (32%) kortikosteroide, a njih 20 (27%) i kortikosteroide i diuretike. Devet (12%) bolesnika bilo je podvrgnuto terapijskoj torakocentezi.

Šest posto bolesnika liječenih dasatinibom prekinulo je liječenje zbog pleuralnog izljeva uzrokovanog primjenom lijeka.

Pleuralni izljev nije utjecao na sposobnost bolesnika da postignu odgovor. Među bolesnicima s pleuralnim izljevom liječenima dasatinibom, njih 96% postiglo je cCCyR, 82% postiglo je MMR, a njih 50% postiglo je MR4,5 unatoč privremenom prekidu primjene lijeka ili prilagodbi doze.

Vidjeti dio 4.4 za više informacija o bolesnicima s KML u kroničnoj fazi i KML u uznapredovaloj fazi ili Ph+ ALL.

U bolesnika s pleuralnim izljevom prijavljeni su slučajevi hilotoraksa. Neki su se slučajevi hilotoraksa povukli nakon trajnog prekida primjene, privremenog prekida primjene ili smanjenja doze dasatiniba, no u većini slučajeva bilo je potrebno i dodatno liječenje.

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Prijavljena je PAH (prekapilarna plućna arterijska hipertenzija potvrđena desnostranom kateterizacijom srca) povezana s izloženošću dasatinibu. U tim je slučajevima PAH bio zabilježen nakon početka terapije dasatinibom, pa čak i nakon više od godine dana liječenja. Bolesnici s PAH prijavljenim tijekom liječenja dasatinibom često su istodobno uzimali druge lijekove ili imali komorbiditet uz osnovnu malignu bolest. Nakon prekida primjene dasatiniba u bolesnika s PAH-om opažena su poboljšanja hemodinamskih i kliničkih parametara.

Produljenje QT intervala

U ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 12 mjeseci praćenja (vidjeti dio 4.4), jedan bolesnik (<1%) u skupini liječenoj lijekom SPRYCEL imao je QTcF >500 msek. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja nije bilo dodatnih bolesnika s QTcF >500 msek.

U 5 kliničkih ispitivanja faze II u bolesnika koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su rezistentni na imatinib učinjeni su EKG pregledi prije početka i za vrijeme trajanja liječenja u unaprijed određenim vremenskim točkama, uz centralno očitavanje nalaza, u svih 865 bolesnika koji su primali SPRYCEL u dozi od 70 mg dvaput dnevno. QT interval je bio korigiran za srčanu frekvenciju prema Fridericijinoj metodi. U svim vremenskim točkama nakon doze 8. dana, prosječna promjena u duljini QTcF intervala u odnosu na početnu iznosila je 4 -6 msek, uz gornju granicu 95% raspona pouzdanosti od <7 msek. Od 2182 bolesnika koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib i primali su SPRYCEL u kliničkim ispitivanjima, 15 (1%) je imalo produljenje QTc intervala koje je zabilježeno kao nuspojava. Dvadeset jedan (1%) bolesnik imao je QTcF > 500 msek (vidjeti dio 4.4).

Srčane nuspojave

Bolesnike s rizičnim faktorima ili srčanom bolešću u anamnezi mora se pažljivo pratiti na znakove i simptome poremećaja srčane funkcije te ih se mora dijagnostički obraditi i liječiti na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4).

Ponovna aktivacija hepatitisa B

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju optimizacije doze faze III u bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji ne podnose ili su otporni na prethodnu terapiju imatinibom (medijan trajanja liječenja bio je 30 mjeseci), incidencija pleuralnog izljeva i kongestivnog zatajenja srca/srčana disfunkcija bila je manja u skupini koja je primala SPRYCEL u dozi od 100 mg jedanput dnevno nego u skupini koja je primala SPRYCEL u dozi od 70 mg dvaput dnevno. Manja učestalost mijelosupresije prijavljena je u skupini liječenoj dozom od 100 mg jednom dnevno (vidjeti niže pod Laboratorijski poremećaji). Medijan trajanja liječenja u skupini liječenoj dozom od 100 mg jedanput dnevno iznosio je 37 mjeseci (raspon: 1-91 mjesec). Kumulativne stope odabranih nuspojava prijavljenih u skupini liječenoj preporučenom početnom dozom od 100 mg jedanput dnevno prikazane su u Tablici 6a.

Tablica 6a: Odabrane nuspojave prijavljene u ispitivanju optimizacije doze faze 3 (bolesnici s KML u kroničnoj fazi koji ne podnose imatinib ili su otporni na njega)^a

	Minimalno 2 godine praćenja		Minimalno 5 godina praćenja		Minimalno 7 godina praćenja	
	Svi stupnjevi	3./4. stupanj	Svi stupnjevi	3./4. stupanj	Svi stupnjevi	3./4. stupanj
Preporučeni pojam	Postotak (%) bolesnika					
Proljevo	27	2	28	2	28	2
Zadržavanje tekućine	34	4	42	6	48	7
površinski edem	18	0	21	0	22	0
pleuralni izljev	18	2	24	4	28	5
generalizirani edem	3	0	4	0	4	0
perikardijalni izljev	2	1	2	1	3	1
plućna hipertenzija	0	0	0	0	2	1
Krvarenje	11	1	11	1	12	1
gastrointestinalno krvarenje	2	1	2	1	2	1

^a Rezultati ispitivanja optimizacije doze faze 3 prijavljeni u populaciji liječenoj preporučenom početnom dozom od 100 mg jedanput dnevno (n=165)

U ispitivanju optimizacije doze faze III u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML i Ph+ ALL, medijan trajanja liječenja bio je 14 mjeseci za fazu ubrzanja KML, 3 mjeseca za mijeloidnu blastnu krizu KML, 4 mjeseca za limfoidnu blastnu krizu KML i 3 mjeseca za Ph+ ALL. Odabrane nuspojave prijavljene uz primjenu preporučene početne doze od 140 mg jedanput dnevno prikazane su u Tablici 6b. Ispitivan je i režim liječenja dozom od 70 mg dvaput dnevno. Režim liječenja dozom od 140 mg jedanput dnevno pokazao je sličan profil djelotvornosti kao i režim liječenja dozom od 70 mg dvaput dnevno, ali je imao povoljniji profil sigurnosti.

Tablica 6b: Odabrane nuspojave prijavljene u ispitivanju optimizacije doze faze III: uznapredovala faza KML i Ph+ ALL^a

Preporučeni pojam	140 mg jedanput dnevno n = 304	
	Svi stupnjevi	3./4. stupanj
	Postotak (%) bolesnika	
Proljev	28	3
Zadržavanje tekućine	33	7
površinski edem	15	< 1
pleuralni izljev	20	6
generalizirani edem	2	0
kongestivno zatajenje srca	1	0
/srčana disfunkcija ^b		
perikardijalni izljev	2	1
plućni edem	1	1
Krvarenje	23	8
gastrointestinalno krvarenje	8	6

^a Rezultati ispitivanja optimizacije doze faze 3 u populaciji liječenoj preporučenom početnom dozom od 140 mg jedanput dnevno (n=304) prijavljeni nakon 2 godine praćenja u sklopu ispitivanja.

^b Uključuje ventrikularnu disfunkciju, srčano zatajenje, kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatiju, kongestivnu kardiomiopatiju, diastoličku disfunkciju, smanjenje ejekcijske frakcije i zatajivanje ventrikula.

Nadalje, provedena su dva ispitivanja s ukupno 161 bolesnikom s Ph+ ALL koji je primao SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom. U pivotalnom je ispitivanju sudjelovalo 106 pedijatrijskih bolesnika koji su primali SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom prema režimu kontinuirane primjene. U potpornom ispitivanju, u kojem je sudjelovalo 55 pedijatrijskih bolesnika, njih 35 primalo je SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom prema režimu isprekidane primjene (dva tjedna liječenja, a zatim jedan do dva tjedna bez liječenja), dok je 20 bolesnika primalo SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom prema režimu kontinuirane primjene. Medijan trajanja liječenja među 126 pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL liječenih lijekom SPRYCEL prema režimu kontinuirane primjene iznosio je 23,6 mjeseci (raspon 1,4 do 33 mjeseca).

Od 126 pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL liječenih prema režimu kontinuirane primjene, 2 (1,6%) bolesnika imala su nuspojave koje su dovele do prekida liječenja. Nuspojave prijavljene u ta dva pedijatrijska ispitivanja s učestalošću od $\geq 10\%$ u bolesnika liječenih prema režimu kontinuirane primjene prikazane su u Tablici 7. Treba napomenuti da je pleuralni izljev prijavljen u 7 (5,6%) bolesnika u toj skupini i stoga nije uključen u tablicu.

Tablica 7: Nuspojave prijavljene u $\geq 10\%$ pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL liječenih lijekom SPRYCEL prema režimu kontinuirane primjene u kombinaciji s kemoterapijom (N=126)^a

Nuspojava	Postotak (%) bolesnika	
	Svi stupnjevi	3./4. stupanj
febrilna neutropenija	27,0	26,2
mučnina	20,6	5,6
povraćanje	20,6	4,8
bol u abdomenu	14,3	3,2
Proljev	12,7	4,8
pireksija	12,7	5,6
glavobolja	11,1	4,8
smanjen apetit	10,3	4,8
umor	10,3	0

^a Od ukupno 106 bolesnika u pivotalnom ispitivanju, 24 bolesnika primila su prašak za oralnu suspenziju najmanje jednom, dok je njih 8 primalo isključivo prašak za oralnu suspenziju.

Poremećaji laboratorijskih nalaza

Hematologija

U ispitivanju faze III novodijagnosticirane KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 12 mjeseci praćenja bili su zabilježeni sljedeći poremećaji laboratorijskih nalaza 3. i 4. stupnja u bolesnika koji su uzimali SPRYCEL: neutropenija (21%), trombocitopenija (19%) i anemija (10%). Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja, kumulativna stopa pojave neutropenije bila je 29%, trombocitopenije 22% i anemije 13%.

Nakon najmanje 12 mjeseci praćenja bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi liječenih lijekom SPRYCEL u kojih je nastupila mijelosupresija 3. ili 4. stupnja oporavak je općenito nastupio nakon kratkog prekida terapije i/ili nakon smanjenja doze lijeka, dok je do trajnog prekida liječenja došlo u 1,6% bolesnika. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja kumulativna stopa trajnog prekida liječenja zbog mijelosupresije 3. ili 4. stupnja bila je 2,3%.

U bolesnika s KML koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib, citopenije (trombocitopenija, neutropenija i anemija) su bile konzistentan nalaz. Međutim, nastanak citopenija također je jasno ovisio i o stadiju bolesti. Učestalost hematoloških poremećaja 3. ili 4. stupnja prikazana je u Tablici 8.

Tablica 8: Hematološki laboratorijski poremećaji 3./4. CTC stupnja u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji nisu podnosili prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib^a

	Kronična faza (n= 165) ^b	Faza ubrzanja (n= 157) ^c	Mijeloidna blastna kriza (n= 74) ^c	Limfoidna blastna kriza i Ph+ ALL (n= 168) ^c
Postotak (%) bolesnika				
Hematološki parametri				
Neutropenija	36	58	77	76
Trombocitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

^a Rezultati ispitivanja optimizacije doze faze 3 prijavljeni nakon 2 godine praćenja u sklopu ispitivanja.

^b Rezultati ispitivanja CA180-034 uz preporučenu početnu dozu od 100 mg jedanput dnevno.

^c Rezultati ispitivanja CA180-035 uz preporučenu početnu dozu od 140 mg jedanput dnevno.

CTC stupnjevi: neutropenija (stupanj 3 $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/l$, stupanj 4 $< 0.5 \times 10^9/l$); trombocitopenija (stupanj 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, stupanj 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemija (hemoglobin stupanj 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, stupanj 4 < 65 g/l).

Među bolesnicima liječenima dozom od 100 mg jednom dnevno kumulativna incidencija citopenije 3. ili 4. stupnja bila je slična u 2. i 5. godini, uključujući: neutropeniju (35% nasuprot 36%), trombocitopeniju (23% nasuprot 24%) i anemiju (13% nasuprot 13%).

U bolesnika koji su razvili mijelosupresiju 3. ili 4. stupnja, oporavak je općenito nastupio nakon kratkih prekida davanja lijeka i/ili smanjenja doze, dok je liječenje trajno prekinuto u 5% bolesnika. Većina bolesnika nastavila je s liječenjem bez daljnjih znakova mijelosupresije.

Biokemijske pretrage

U ispitivanju novodijagnosticirane KML u kroničnoj fazi, nakon najmanje 12 mjeseci praćenja, hipofosfatemija 3. ili 4. stupnja bila je zabilježena u 4% bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL, dok su povišene vrijednosti transaminaza, kreatinina i bilirubina 3. ili 4. stupnja bile zabilježene u $\leq 1\%$ bolesnika. Nakon najmanje 60 mjeseci praćenja kumulativna stopa pojave hipofosfatemije 3. ili 4. stupnja bila je 7%, povišenja kreatinina 3. ili 4. stupnja bila je 1%, a povišenja transaminaza 3. ili 4. stupnja je ostala 1%. Nije bilo prekida terapije lijekom SPRYCEL zbog ovih promjena biokemijskih laboratorijskih parametara.

2 godine praćenja

Povišenje 3. ili 4. stupnja u vrijednostima transaminaza ili bilirubina bilo je prijavljeno u 1% bolesnika s KML u kroničnoj fazi (koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib) te uz zabilježeno povišenu učestalost od 1 do 7% u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML i Ph+ ALL. Vrijednosti su se obično normalizirale nakon smanjenja doze ili privremenog prekida liječenja. U

ispitivanju optimizacije doze faze III, povišenje 3. ili 4. stupnja vrijednosti transaminaza ili bilirubina bilo je prijavljeno u $\leq 1\%$ bolesnika s KML u kroničnoj fazi uz slično nisku incidenciju u sve četiri liječene skupine. U ispitivanju optimizacije doze faze III u uznapredovaloj fazi KML i Ph+ ALL, povišene vrijednosti transaminaza ili bilirubina 3. ili 4. stupnja bile su zabilježene u 1% do 5% bolesnika u svim terapijskim skupinama.

U oko 5% bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL, koji su imali normalne početne vrijednosti kalcija, u nekom je trenutku tijekom trajanja ispitivanja nastupila prolazna hipokalcijemija 3. ili 4. stupnja. Općenito, snižene vrijednosti kalcija nisu bile povezane s kliničkim simptomima. Bolesnici koji su razvili hipokalcijemiju 3. ili 4. stupnja često bi se oporavili uz uzimanje oralnih pripravaka za nadoknadu kalcija. Hipokalcijemija, hipokalijemija i hipofosfatemija 3. ili 4. stupnja prijavljene su u bolesnika u svim fazama KML, ali češće u bolesnika u mijeloidnoj ili limfoidnoj blastnoj krizi KML i Ph+ ALL. Povišenje kreatinina 3. ili 4. stupnja bilo je prijavljeno u $<1\%$ bolesnika s KML u kroničnoj fazi te uz povećanu učestalost od 1 do 4% u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lijeka SPRYCEL u monoterapiji u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u kroničnoj fazi bio je usporediv sa sigurnosnim profilom u odraslih.

Sigurnosni profil lijeka SPRYCEL koji se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom u pedijatrijskih bolesnika s Ph+ ALL bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka SPRYCEL u odraslih i očekivanim učincima kemoterapije, uz izuzetak niže stope pleuralnog izljeva u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle.

U ispitivanjima liječenja KML u pedijatrijskih bolesnika stope odstupanja u laboratorijskim nalazima odgovarale su poznatom profilu za laboratorijske parametre u odraslih

U ispitivanjima liječenja ALL u pedijatrijskih bolesnika stope odstupanja u laboratorijskim nalazima odgovarale su poznatom profilu za laboratorijske parametre u odraslih, u kontekstu bolesnika s akutnom leukemijom liječenog osnovnim kemoterapijskim režimom.

Posebna populacija

Dok je sigurnosni profil lijeka SPRYCEL u starijih osoba bio sličan onome u mlađoj populaciji, u bolesnika u dobi od 65 i više godina veća je vjerojatnost nastupa često prijavljenih nuspojava poput umora, pleuralnog izljeva, dispneje, kašlja, krvarenja u donjem dijelu gastrointestinalnog sustava i poremećaja apetita, kao i manje često prijavljenih nuspojava poput distenzije abdomena, omaglice, perikardijalnog izljeva, kongestivnog zatajenja srca i smanjenja tjelesne težine, pa stoga starije osobe moraju biti strogo nadzirane (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranje lijekom SPRYCEL u kliničkim ispitivanjima ograničeno je na izolirane slučajeve. Najveće predoziranje od 280 mg dnevno tijekom jednog tjedna prijavljeno je u dva bolesnika u kojih je potom nastupilo značajno smanjenje broja trombocita. Budući da je dasatinib povezan s mijelosupresijom 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4), bolesnici koji uzmu dozu veću od preporučene moraju biti strogo nadzirani zbog moguće mijelosupresije i primiti odgovarajuću potpurnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastički lijekovi, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EA02

Farmakodinamika

Dasatinib inhibira djelovanje BCR-ABL kinaze i obitelji SRC kinaza, kao i mnogih drugih pojedinih onkogenih kinaza, uključujući c-KIT, kinaze receptora efrina (EPH) i receptora PDGFβ. Dasatinib je potentni, subnanomolarni inhibitor BCR-ABL kinaze s djelotvornošću već pri koncentraciji od samo 0,6-0,8 nM. Dasatinib se veže i za aktivni i za neaktivni oblik BCR-ABL enzima.

Mehanizam djelovanja

Dasatinib *in vitro* djeluje na linije stanica leukemije koje predstavljaju varijante bolesti osjetljive i otporne na imatinib. Ova neklinička ispitivanja pokazuju da dasatinib može nadvladati otpornost na imatinib koja proizlazi iz prekomjerne ekspresije BCR-ABL, mutacija u domeni BCR-ABL kinaze, aktivacije alternativnih puteva signalizacije koji uključuju obitelj SRC kinaza (LYN, HCK) i prekomjerne ekspresije gena za otpornost na više lijekova (engl. *multidrug resistance gene overexpression*). Dodatno, dasatinib inhibira obitelj SRC kinaza pri subnanomolarnim koncentracijama.

In vivo, u posebnim pokusima na mišjem modelu KML, dasatinib je zaustavio progresiju kronične KML do blastne krize i produžio preživljenje miša u kojem su uzgojene kulture stanica KML-a bolesnika u različitim organima, uključujući i središnji živčani sustav.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanju faze I zabilježen je hematološki i citogenetski odgovor u svim fazama KML i Ph+ ALL u prva 84 liječena bolesnika, koji su bili praćeni do 27 mjeseci. Odgovor je trajao tijekom svih faza KML i Ph+ ALL.

Provedena su četiri nekontrolirana otvorena klinička ispitivanja faze II s jednom skupinom ispitanika da bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost primjene dasatiniba u bolesnika s KML u kroničnoj fazi, fazi ubrzanja ili mijeloidnoj blastnoj krizi, koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose. Jedno randomizirano nekomparativno ispitivanje provedeno je u bolesnika s KML u kroničnoj fazi u kojih prethodno liječenje imatinibom u dozi od 400 ili 600 mg nije bilo uspješno. Početna doza dasatiniba iznosila je 70 mg dvaput dnevno. Bile su dopuštene prilagodbe doze radi poboljšanja djelotvornosti i smanjenja toksičnosti (vidjeti dio 4.2).

Provedena su dva randomizirana, otvorena ispitivanja faze III za procjenu djelotvornosti dasatiniba kad se primjenjuje jedanput dnevno u usporedbi s primjenom dasatiniba dvaput dnevno. Uz to je provedeno i jedno otvoreno, randomizirano, komparativno ispitivanje faze III u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi.

Djelotvornost dasatiniba određuje se na temelju stopa hematoloških i citogenetskih odgovora. Trajnost odgovora i procjena stope preživljenja dodatni su dokazi povoljnog kliničkog djelovanja dasatiniba.

Klinička su ispitivanja uključila ukupno 2712 bolesnika, od kojih je 23% bilo u dobi od ≥65 godina, a 5% u dobi od ≥75 godina.

Kronična faza KML - novodijagnosticirana

Međunarodno, otvoreno, multicentrično, randomizirano, komparativno ispitivanje faze III provedeno je u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala SPRYCEL 100 mg jedanput dnevno ili imatinib 400 mg jedanput dnevno. Primarna mjera ishoda bila je udio potvrđenog potpunog citogenetskog odgovora (cCCyR) unutar 12 mjeseci. Sekundarne mjere ishoda uključivale su vrijeme cCCyR (mjera trajanja odgovora), vrijeme do nastupa cCCyR, stopa značajnog molekularnog odgovora (MMR), vrijeme do MMR,

preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS). Ostali važni rezultati mjerenja djelotvornosti uključivali su stope CCyR i potpunog molekularnog odgovora (CMR). Ispitivanje je u tijeku.

Ukupno je 519 bolesnika bilo randomizirano u dvije terapijske skupine: 259 u skupinu koja je primala SPRYCEL i 260 u skupinu koja je primala imatinib. Bolesnici u dvije terapijske skupine bili su slični u osnovnim značajkama kao što su dob (medijan dobi iznosio je 46 godina u skupini koja je primala SPRYCEL, u kojoj je 10% bolesnika bilo u dobi od 65 ili više godina, te 49 godina u skupini koja je primala imatinib, u kojoj je 11% bolesnika bilo u dobi od 65 ili više godina), spol (44% žena u skupini koja je primala SPRYCEL i 37% u skupini koja je primala imatinib) i rasa (51% bijelaca i 42% azijata u skupini koja je primala SPRYCEL te 55% bijelaca i 37% azijata u skupini koja je primala imatinib). Stratifikacija po Hasfordu na početku ispitivanja bila je slična u obje terapijske skupine (niski rizik: 33% u skupini koja je primala SPRYCEL i 34% u skupini koja je primala imatinib; umjereni rizik: 48% u skupini koja je primala SPRYCEL i 47% u skupini koja je primala imatinib; visoki rizik: 19% u skupini koja je primala SPRYCEL i 19% u skupini koja je primala imatinib).

Uz najmanje 12 mjeseci praćenja, 85% bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala SPRYCEL i 81% bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala imatinib i dalje je primalo terapiju prve linije. Prekid liječenja unutar 12 mjeseci zbog napredovanja bolesti dogodio se u 3% bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL i 5% bolesnika liječenih imatinibom.

Uz najmanje 60 mjeseci praćenja, 60% bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala SPRYCEL i 63% bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala imatinib i dalje je primalo terapiju prve linije. Prekid liječenja unutar 60 mjeseci zbog napredovanja bolesti dogodio se u 11% bolesnika liječenih lijekom SPRYCEL i 14% bolesnika liječenih imatinibom.

Rezultati ispitivanja djelotvornosti prikazani su u Tablici 9. Udio bolesnika koji su postigli cCCyR bio je statistički značajno veći u skupini koja je primala SPRYCEL nego u skupini koja je primala imatinib u prvih 12 mjeseci liječenja. Djelotvornost lijeka SPRYCEL dosljedno je pokazana u svim podskupinama prema dobi, spolu i početnoj razini rizika po Hasfordu.

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti u novodijagnosticiranih bolesnika s KML u kroničnoj fazi iz ispitivanja faze 3

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-vrijednost
Stopa odgovora (95% CI)			
Citogenetski odgovor			
unutar 12 mjeseci			
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)	—
unutar 24 mjeseca			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
unutar 36 mjeseci			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
unutar 48 mjeseci			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
unutar 60 mjeseci			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Značajni molekularni odgovor^c			
12 mjeseci	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 mjeseca	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 mjeseci	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 mjeseci	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 mjeseci	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Omjer hazarda (HR)			
unutar 12 mjeseci (99,99% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Vrijeme do MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Trajanje cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
unutar 24 mjeseca (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Vrijeme do MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Trajanje cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
unutar 36 mjeseci (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Vrijeme do MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Trajanje cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
unutar 48 mjeseci (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Vrijeme do MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Trajanje cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
unutar 60 mjeseci (95% CI)			
Vrijeme do cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Vrijeme do MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Trajanje cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Potvrđen potpuni citogenetski odgovor (cCCyR) definira se kao odgovor zabilježen na dva uzastopna pregleda (u razmaku od najmanje 28 dana).

^b Potpuni citogenetski odgovor (CCyR) temelji se na samo jednoj citogenetskoj pretrazi koštane srži.

^c Značajni molekularni odgovor (u bilo kojem trenutku) definirao se kao BCR-ABL omjer ≤ 0,1% na RQ-PCR u uzorcima periferne krvi standardiziran prema Međunarodnoj ljestvici. Ovo su kumulativne vrijednosti koje predstavljaju minimum praćenja za navedeni zadani rok.

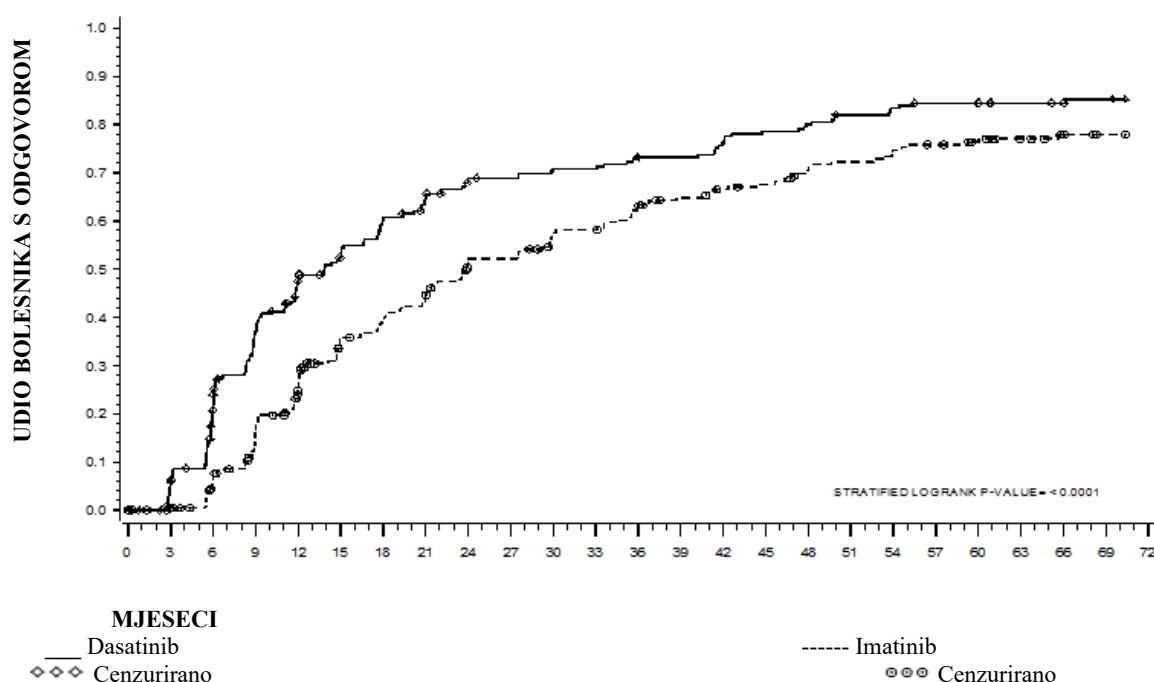
*Prilagođeno prema rezultatu po Hasfordu i navedena statistička značajnost prema unaprijed određenoj nominalnoj razini značajnosti.

CI = raspon pouzdanosti.

U bolesnika s potvrđenim CCyR, nakon 60 mjeseci praćenja, medijan vremena do cCCyR iznosio je 3,1 mjesec u skupini koja je primala SPRYCEL i 5,8 mjeseci u skupini koja je primala imatinib. Medijan vremena do MMR nakon 60 mjeseci praćenja bio je 9,3 mjeseca u skupini koja je primala SPRYCEL i 15,0 mjeseci u skupini koja je primala imatinib u bolesnika s MMR. Ovi rezultati su dosljedni s onima viđenim nakon 12, 24 i 36 mjeseci.

Vrijeme do MMR grafički je prikazano na Slici 1. Vrijeme do MMR dosljedno je bilo kraće u bolesnika liječenih dasatinibom nego u onih liječenih imatinibom.

Slika 1: Procjena vremena po Kaplan-Meieru do značajnog molekularnog odgovora (MMR)

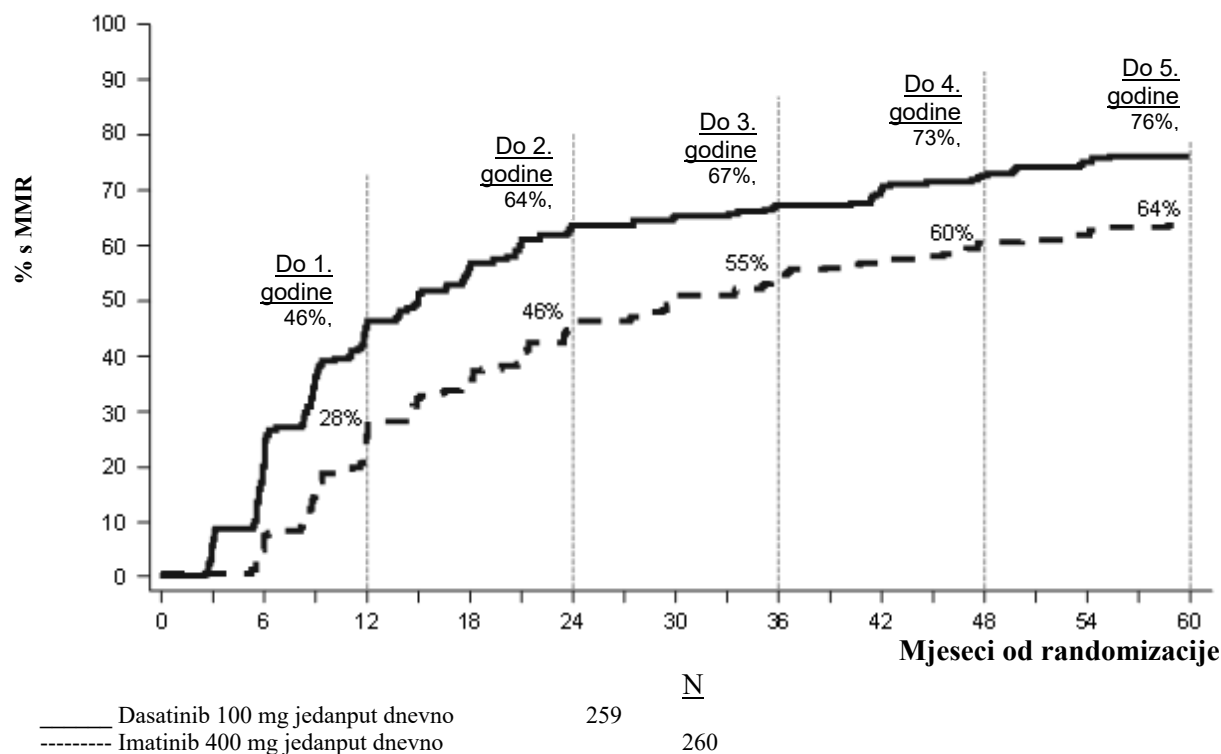


SKUPINA	# BOLESNICI S ODGOVOROM / # RANDOMIZIRANI	OMJER HAZARDA (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib prema imatinibu		1,54 (1,25 - 1,89)

Stope cCCyR u terapijskoj skupini koja je primala SPRYCEL odnosno terapijskoj skupini koja je primala imatinib nakon 3 mjeseca (54% odnosno 30%), 6 mjeseci (70% odnosno 56%), 9 mjeseci (75% odnosno 63%), 24 mjeseca (80% i 74%), 36 mjeseci (83% i 77%), 48 mjeseci (83% i 79%) i 60 mjeseci (83% i 79%) bile su dosljedne primarnoj mjeri ishoda. Stope MMR u terapijskoj skupini koja je primala SPRYCEL odnosno imatinib unutar 3 mjeseca (8% odnosno 0,4%), 6 mjeseci (27% odnosno 8%), 9 mjeseci (39% odnosno 18%), 12 mjeseci (46% odnosno 28%), 24 mjeseca (64% i 46%), 36 mjeseci (67% i 55%), 48 mjeseci (73% i 60%) i 60 mjeseci (76% i 64%) također su bile dosljedne primarnoj mjeri ishoda.

Stope MMR u specifičnim vremenskim točkama grafički su prikazane na Slici 2. Stope MMR dosljedno su bile više u bolesnika liječenih dasatinibom nego u onih liječenih imatinibom.

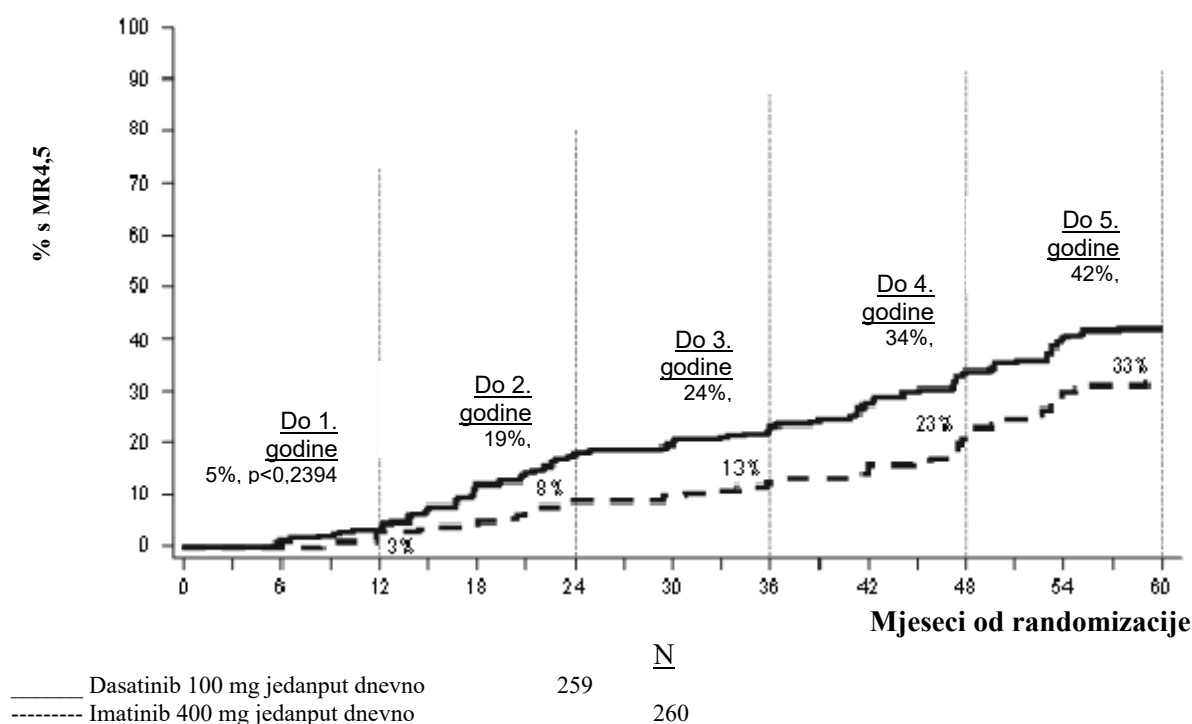
Slika 2: Stope MMR tijekom vremena - svi randomizirani bolesnici u ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi



Udio bolesnika koji su postigli omjer BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (smanjene 4-log) u bilo koje vrijeme bila je viša u SPRYCEL skupini u usporedbi sa imatinib skupinom (54,1% nasuprot 45%). Udio bolesnika koji su postigli omjer BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (smanjene 4,5-log) u bilo koje vrijeme bila je viša u SPRYCEL skupini u usporedbi sa imatinib skupinom (44% nasuprot 34%).

Stope MR4,5 tijekom vremena grafički su prikazane na Slici 3. Stope MR4,5 dosljedno su bile više u bolesnika liječenih dasatinibom nego u onih liječenih imatinibom.

Slika 3: Stopa MR4,5 tijekom vremena - svi randomizirani bolesnici u ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnika s novodijagnosticiranom KML u kroničnoj fazi



Stopa MMR u bilo kojem trenutku u svakoj rizičnoj skupini bila je određena Hasford rezultatom koji je bio veći u SPRYCEL skupini u usporedbi sa imatinib skupinom (nizak rizik: 90% i 69%; srednji rizik: 71% i 65%; visok rizik: 67% i 54%).

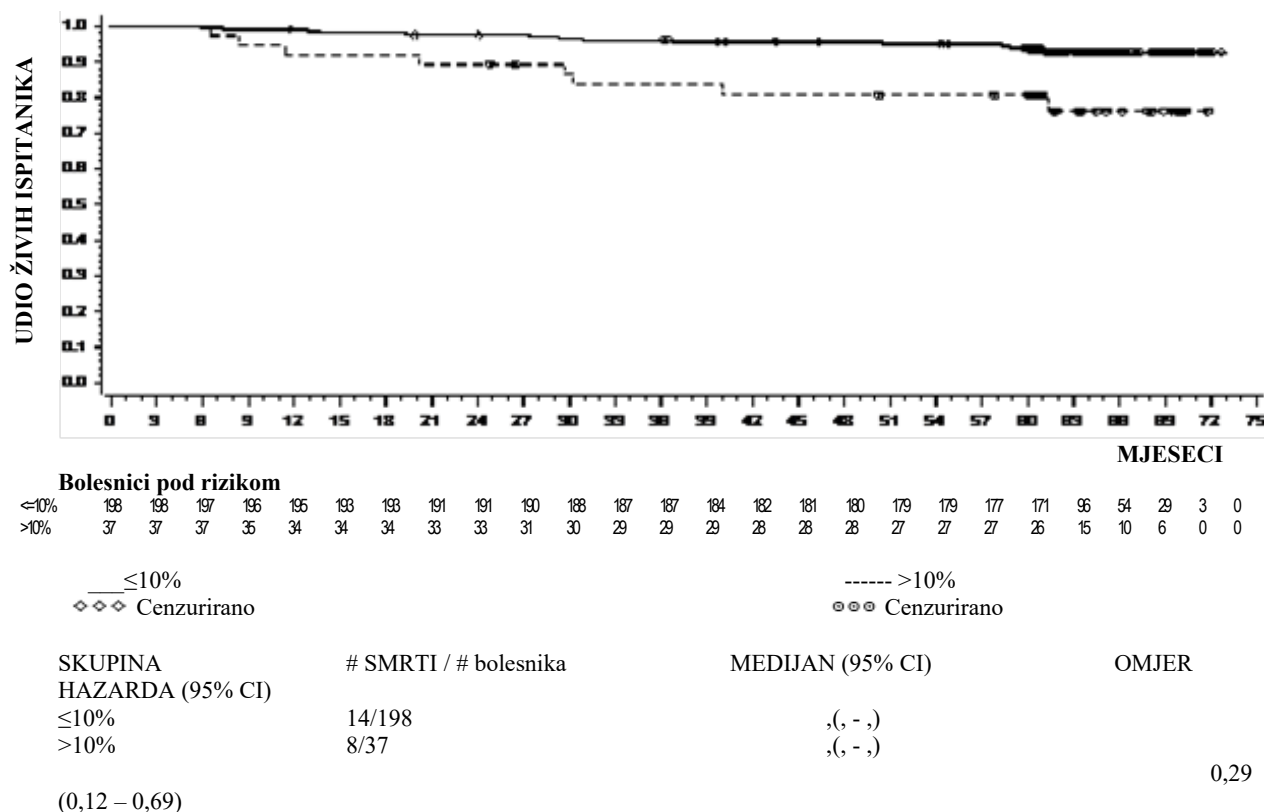
U dodatnoj je analizi rani molekularni odgovor (definiran kao razine BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mjesecu) postigao veći broj bolesnika liječenih dasatinibom (84%) nego bolesnika liječenih imatinibom (64%). U bolesnika koji su postigli rani molekularni odgovor postojao je manji rizik od transformacije, veća stopa preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i veća stopa ukupnog preživljenja (OS), kao što je prikazano u Tablici 10.

Tablica 10: Bolesnici liječeni dasatinibom koji su imali BCR-ABL $\leq 10\%$ i $> 10\%$ u 3. mjesecu

	Bolesnici koji su imali BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mjesecu	Bolesnici koji su imali BCR-ABL $> 10\%$ u 3. mjesecu
Dasatinib N = 235		
Broj bolesnika (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformacija u 60. mjesecu, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Stopa PFS-a u 60. mjesecu (95% CI)	92,0% (89,6; 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Stopa OS-a u 60. mjesecu (95% CI)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

Stopa OS u specifičnim vremenskim točkama grafički je prikazana na Slici 4. Stopa OS dosljedno je bila viša u bolesnika liječenih dasatinibom koji su postigli razinu BCR-ABL $\leq 10\%$ u 3. mjesecu nego u onih koji nisu.

Slika 4: Grafikon ključnih vremenskih točaka za ukupno preživljenje uz primjenu dasatiniba prema razini BCR-ABL ($\leq 10\%$ ili $> 10\%$) u 3. mjesecu u ispitivanju faze 3 provedenom u novodijagnosticiranih bolesnika s KML u kroničnoj fazi



Progresija bolesti bila je definirana kao povećanje broja bijelih krvnih stanica unatoč odgovarajućem terapijskom liječenju, gubitak CHR, djelomični CyR ili CCyR, napredovanje u ubrzanu fazu ili blastnu fazu ili smrt. Procijenjena 60-mjesečna stopa PFS bila je 88,9% (CI: 84% - 92,4%) i u skupini liječenoj dasatinibom i u skupini liječenoj imatinibom. U 60. mjesecu, transformacija u ubrzanu ili blastnu fazu javila se u manje bolesnika liječenih dasatinibom (n=8; 3%) u usporedbi s bolesnicima liječenim imatinibom (n=15; 5,8%). Procijenjena 60-mjesečna stopa preživljenja za bolesnike liječene dasatinibom i imatinibom bila je 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) odnosno 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Nije primijećena razlika u OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, p=0,9800) ni PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, p=0,9998) između dasatiniba i imatiniba.

U bolesnika koji prijavljuju pogoršanje bolesti ili prekid liječenja dasatinibom ili imatinibom, provedeno je BCR-ABL sekvencioniranje na uzorcima krvi bolesnika gdje su uzorci bili dostupni. Zabilježene su slične stope mutacija u obje skupine bolesnika. Mutacije T315I, F317I/L i V299L otkrivene su među bolesnicima liječenim dasatinibom, dok je u skupini bolesnika liječenih imatinibom otkriven drugačiji spektar mutacija. Na temelju *in vitro* podataka, čini se da dasatinib nije aktivan protiv T315I mutacija.

Kronična faza KML - nepodnošenje prethodne terapije imatinibom ili otpornost na imatinib

Dva klinička ispitivanja provedena su u bolesnika koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose; primarni ishod za procjenu djelotvornosti u ovim je ispitivanjima bio značajni citogenetski odgovor (engl. *Major Cytogenetic Response* - MCyR).

Ispitivanje 1

Randomizirano, multicentrično, nekomparativno ispitivanje otvorenog tipa provelo se u bolesnika u kojih početno liječenje imatinibom u dozi od 400 ili 600 mg nije bilo uspješno. Bolesnici su bili randomizirani (2:1) u dvije skupine, jednu koja je primala dasatinib (70 mg dvaput dnevno) i drugu koja je primala imatinib (400 mg dvaput dnevno). Prelazak iz jedne u drugu terapijsku skupnu bio je dopušten u slučaju znakova progresije bolesti ili nepodnošenja lijeka koje se nije moglo riješiti

prilagodбом doze. Primarni ishod bio je značajni citogenetski odgovor (MCyR) u 12. tjednu liječenja. Rezultati su dostupni za 150 bolesnika: 101 bolesnika u skupini koja je primala dasatinib i 49 bolesnika u skupini koja je primala imatinib (svi otporni na imatinib). Medijan vremena od dijagnoze do randomizacije iznosio je 64 mjeseca u skupini koja je primala dasatinib te 52 mjeseca u skupini koja je primala imatinib. Svi su bolesnici prethodno bili opsežno liječeni. Potpuni hematološki odgovor (CHR - engl. *complete haematologic response*) na prethodno liječenje imatinibom postiglo je 93% svih bolesnika. Značajni citogenetski odgovor na prethodno liječenje imatinibom postiglo je 28% bolesnika u skupini koja je primala dasatinib i 29% bolesnika u skupini koja je primala imatinib. Medijan trajanja liječenja iznosio je 23 mjeseca za dasatinib (s time da je do tada 44% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca), a 3 mjeseca za imatinib (s time da je do tada 10% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca). Prije prelaska u suprotnu skupinu, 93% bolesnika koji su primali dasatinib i 82% bolesnika koji su primali imatinib postiglo je potpuni hematološki odgovor.

Nakon 3 mjeseca, značajni citogenetski odgovor je bio češći u skupini koja je primala dasatinib (36%) nego u skupini koja je primala imatinib (29%). Osobito treba istaknuti da je potpuni citogenetski odgovor zabilježen u 22% bolesnika u skupini na dasatinibu te u samo 8% bolesnika u skupini na imatinibu. Nakon dugotrajnijeg liječenja i praćenja (medijan trajanja, 24 mjeseca), značajni citogenetski odgovor postiglo je 53% bolesnika liječenih dasatinibom (potpuni citogenetski odgovor u 44%) te 33% bolesnika liječenih imatinibom (potpuni citogenetski odgovor u 18%) prije prelaska u suprotnu skupinu. Među bolesnicima koji su primali imatinib u dozi od 400 mg prije uključivanja u ispitivanje, značajni citogenetski odgovor postiglo je 61% bolesnika u skupini na dasatinibu te 50% bolesnika na imatinibu.

Na temelju procjene po Kaplan-Meieru, udio bolesnika u kojih se održao značajni citogenetski odgovor tijekom 1 godine iznosio je 92% (95% CI: [85%-100%]) za dasatinib (potpuni citogenetski odgovor, 97%; 95% CI: [92%-100%]) te 74% (95% CI: [49%-100%]) u skupini za imatinib (potpuni citogenetski odgovor, 100%). Udio bolesnika u kojih se održao značajni citogenetski odgovor tijekom 18 mjeseci iznosio je 90% (95% CI: [82%-98%]) za dasatinib (potpuni citogenetski odgovor, 94%; 95% CI: [87%-100%]) te 74% (95% CI: [49%-100%]) za imatinib (potpuni citogenetski odgovor, 100%).

Na temelju procjene preživljenja po Kaplan-Meieru, PFS tijekom 1 godine iznosilo je 91% (95% CI: [85%-97%]) za dasatinib i 73% (95% CI: [54%-91%]) za imatinib. PFS nakon 2 godine iznosilo je 86% (95% CI: [78%-93%]) za dasatinib i 65% (95% CI: [43%-87%]) za imatinib.

Liječenje nije uspjelo u 43% bolesnika u skupini koja je primala dasatinib i u 82% u skupini koja je primala imatinib, a neuspjeh liječenja definirao se kao progresija bolesti ili prelazak u drugu terapijsku skupinu (izostanak odgovora, nepodnošenje ispitivanog lijeka, itd.).

Stopa značajnog molekularnog odgovora (definiranog kao BCR-ABL/kontrolni transkripti $\leq 0,1\%$ po RQ-PCR u uzorcima periferne krvi) prije prelaska u drugu terapijsku skupinu iznosila je 29% za dasatinib i 12% za imatinib.

Ispitivanje 2

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provedeno je u bolesnika koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose (tj. bolesnici u kojih su značajni toksični učinci nastali tijekom liječenja imatinibom onemogućili daljnje liječenje).

Ukupno je 387 bolesnika primilo dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (288 s rezistencijom i 99 s nepodnošljivošću). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 61 mjesec. Većina bolesnika (53%) prethodno je primala imatinib duže od 3 godine. Većina bolesnika s rezistencijom (72%) primala je >600 mg imatiniba. Uz imatinib, 35% bolesnika prethodno je primilo citotoksičnu kemoterapiju, 65% interferon, a 10% transplantaciju matičnih stanica. Trideset i osam posto bolesnika imalo je osnovne mutacije za koje se zna da uzrokuju otpornost na imatinib. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 24 mjeseca s time da je 51% bolesnika do tada bilo liječeno >24 mjeseca.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 11. Značajni citogenetski odgovor postigao se u 55% bolesnika otpornih na imatinib i 82% bolesnika koji nisu podnosili imatinib. Nakon najmanje 24 mjeseca praćenja, progresija bolesti nastupila je u 21 od 240 bolesnika koji su postigli značajni citogenetski odgovor (MCyR) i u njih medijan trajanja MCyR nije dostignut.

Na temelju procjene preživljenja po Kaplan-Meieru, 95% (95% CI: [92%-98%]) bolesnika održalo je MCyR tijekom 1 godine, dok je 88% (95% CI: [83%-93%]) održalo MCyR tijekom 2 godine. Potpuni citogenetski odgovor (CCyR) tijekom 1 godine održalo je 97% bolesnika (95% CI: [94%-99%]) a tijekom 2 godine 90% bolesnika (95% CI: [86%-95%]). Četrdeset i dva posto bolesnika otpornih na imatinib koji prethodno nisu postigli MCyR na imatinib (n=188) postigli su MCyR na dasatinib. Pronašlo se 45 različitih BCR-ABL mutacija u 38% bolesnika uključenih u ovo ispitivanje. Potpuni hematološki odgovor (CHR) ili MCyR postigao se u bolesnika koji su imali niz raznih BCR-ABL mutacija povezanih s otpornošću na imatinib, osim T315I. Stope MCyR nakon 2 godine bile su slične bez obzira na to jesu li bolesnici imali osnovnu BCR-ABL mutaciju (63%), mutaciju P-petlje (61%) ili nisu imali mutaciju (62%).

Među bolesnicima otpornima na imatinib, procijenjena stopa preživljenja bez progresije bolesti (PFS) iznosila je 88% (95% CI: [84%-92%]) nakon 1 godine i 75% (95% CI: [69%-81%]) nakon 2 godine. U bolesnika koji nisu podnosili imatinib, procijenjena stopa PFS iznosila je 98% (95% CI: [95%-100%]) nakon 1 godine i 94% (95% CI: [88%-99%]) nakon 2 godine.

Stopa značajnog molekularnog odgovora (MMR) nakon 24 mjeseca iznosila je 45% (35% za bolesnike otporne na imatinib i 74% za bolesnike koji ne podnose imatinib).

Faza ubrzanja KML

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provedeno je u bolesnika koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose. Ukupno su 174 bolesnika primila dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (161 s otpornošću i 13 s nepodnošljivošću na imatinib). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 82 mjeseca. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 14 mjeseci s time da je 31% bolesnika do tada bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa MMR (određenog u 41 bolesnika s CCyR) iznosila je 46% nakon 24 mjeseca. Daljnji rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 11.

Mijeloidna blastna kriza KML

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provedeno je u bolesnika koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose. Ukupno je 109 bolesnika primilo dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (99 s otpornošću i 10 s nepodnošljivošću na imatinib). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 48 mjeseci. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 3,5 mjeseci s time da je 12% bolesnika do tada bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa MMR (određenog u 19 bolesnika s CCyR) iznosila je 68% nakon 24 mjeseca. Daljnji rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 11.

Limfoidna blastna kriza KML i Ph+ ALL

Multicentrično ispitivanje otvorenog tipa u jednoj skupini provelo se u bolesnika u limfoidnoj blastnoj krizi KML ili Ph+ ALL koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose. Ukupno 48 bolesnika u limfoidnoj blastnoj fazi KML primilo je dasatinib u dozi 70 mg dvaput dnevno (42 s otpornošću na imatinib i 6 s nepodnošljivošću). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 28 mjeseci. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 3 mjeseca, s time da je do tada 2% bolesnika bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (sva 22 liječena bolesnika s potpunim citogenetskim odgovorom) iznosila je 50% nakon 24 mjeseca. Također, 46 bolesnika s Ph+ ALL primilo je dasatinib u dozi od 70 mg dvaput dnevno (44 s otpornošću i 2 s nepodnošljivošću imatiniba). Medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio je 18 mjeseci. Medijan trajanja liječenja dasatinibom iznosio je 3 mjeseca s time da je 7% bolesnika do tada bilo liječeno >24 mjeseca. Stopa značajnog molekularnog odgovora (svih 25 liječenih bolesnika s potpunim citogenetskim odgovorom) iznosila je 52% nakon 24 mjeseca. Daljnji rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 11. Valja napomenuti da se značajan hematološki odgovor (engl. *major hematologic response*, MaHR) brzo dostigao (uglavnom unutar 35 dana od prve primjene dasatiniba u bolesnika s KML u limfocitnoj blastnoj krizi te unutar 55 dana u bolesnika s Ph+ ALL).

Tablica 11: Djelotvornost lijeka SPRYCEL u kliničkim ispitivanjima faze II s jednom skupinom^a

	kronična (n= 387)	ubrzanje (n= 174)	mijeloidna blastna (n= 109)	limfoidna blastna (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Stopa hematološkog odgovora^b (%)					
Značajan (95% CI)	n/p	64% (5772)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
Potpun (95% CI)	91% (8894)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/p	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Trajanje značajnog hematološkog odgovora (%; procjena po Kaplan-Meieru)					
1 godina	n/p	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 godine	n/p	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Citogenetski odgovor^c (%)					
Značajan (95% CI)	62% (5767)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
Potpun (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Preživljenje (%; procjena po Kaplan-Meieru)					
Bez progresije					
1 godina	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 godine	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Ukupno					
1 godina	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 godine	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Podaci prikazani u ovoj tablici su iz ispitivanja u kojima se kao početna doza koristilo 70 mg dva puta dnevno. Vidjeti dio 4.2 za preporučenu početnu dozu.

^a Masno otisnute znamenke pokazuju rezultate za primarne ishode.

^b Kriteriji hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna): Značajan hematološki odgovor (MaHR) = potpun hematološki odgovor (CHR) + nema znakova leukemije (NEL, engl no evidence of leukaemia).

CHR (kronična KML): Potpuni hematološki odgovor (CHR) (kronična KML): broj leukocita $\leq$ GGN za laboratorij, trombociti $< 450\ 000/\text{mm}^3$, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, $< 5\%$ mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi $< 20\%$, i bez ekstramedularne bolesti.

CHR (uznapredovala KML/Ph+ ALL): broj leukocita $\leq$ GGN za laboratorij, ABN $\geq 1000/\text{mm}^3$, trombociti $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasti u koštanoj srži $\leq 5\%$, $< 5\%$ mijelociti plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi $< 20\%$, i bez ekstramedularne bolesti.

Nema dokaza leukemije: isti kriteriji kao i za CHR, ali ABN $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, ili trombociti $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

^c Kriteriji citogenetskog odgovora: potpuni (0% Ph+ metafaze) ili djelomični ($> 0\%$ -35%). MCyR (0%-35%) obuhvaća i potpuni i djelomični odgovor.

n/p = nije primjenjivo CI = raspon pouzdanosti; GGN = gornja granica normalnog raspona.

Ishod bolesnika s transplantacijom koštane srži nakon liječenja dasatinibom nije još u potpunosti ocijenjen.

Klinička ispitivanja faze III u bolesnika s KML u kroničnoj fazi, uznapredovalo fazi ili fazi mijeloične blastne krize i Ph+ ALL koji ne podnose prethodnu terapiju imatinibom ili su otporni na imatinib

Provedena su dva randomizirana ispitivanja otvorenog tipa da bi se ispitala djelotvornost primjene dasatiniba jedanput dnevno u usporedbi s primjenom dvaput dnevno. Niže navedeni rezultati temelje se na podacima nakon najmanje 2 godine i 7 godina praćenja od početka liječenja dasatinibom.

Ispitivanje 1

U ispitivanju KML u kroničnoj fazi, za primarni ishod ispitivanja odabran je značajan citogenetski odgovor u bolesnika otpornih na imatinib. Glavni sekundarni ishodi bili su značajan citogenetski odgovor prema ukupnoj razini dnevne doze u bolesnika otpornih na imatinib. Drugi sekundarni ishodi bili su trajanje značajnog citogenetskog odgovora, PFS i ukupno preživljenje. Ukupno je bilo randomizirano 670 bolesnika, od kojih je 497 bilo otporno na imatinib, u četiri skupine koje su primale sljedeće doze dasatiniba: 100 mg jedanput dnevno, 140 mg jedanput dnevno, 50 mg dvaput dnevno ili 70 mg dvaput dnevno. Medijan trajanja liječenja za sve bolesnike koji su još primali terapiju uz

najmanje 5 godina praćenja (n=205) iznosio je 59 mjeseci (raspon: 28-66 mjeseci). Medijan trajanja liječenja za sve bolesnike u 7. godini praćenja iznosio je 29,8 mjeseci (raspon <1-92,9 mjeseci).

Dasatinib se pokazao djelotvornim u svim skupinama koje su primale dozu jedanput dnevno, s time da mu je djelotvornost s obzirom na primarni ishod (razlika u značajnom citogenetskom odgovoru 1,9%; 95% interval pouzdanosti [-6,8% - 10,6%]); međutim, režim liječenja dozom od 100 mg jedanput dnevno pokazao je bolju sigurnost i podnošljivost. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablicama 12 i 13.

Tablica 12: Djelotvornost lijeka SPRYCEL u ispitivanju optimizacije doze faze III: bolesnici s KML u kroničnoj fazi koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose (2-godišnji rezultati)^a

Svi bolesnici	n=167
Bolesnici otporni na imatinib	n=124
Stopa hematološkog odgovora^b (%) (95% CI)	
Potpun hematološki odgovor (CHR)	92% (86-95)
Citogenetski odgovor^c (%) (95% CI)	
Značajan (MCyR)	
Svi bolesnici	63% (56-71)
Bolesnici otporni na imatinib	59% (50-68)
Potpun (CCyR)	
Svi bolesnici	50% (42-58)
Bolesnici otporni na imatinib	44% (35-53)
Značajan molekularni odgovor u bolesnika koji su postigli CCyR^d (%) (95% CI)	
Svi bolesnici	69% (58-79)
Bolesnici otporni na imatinib	72% (58-83)

^a Rezultati prijavljeni uz primjenu preporučene početne doze od 100 mg jedanput dnevno.

^b Kriteriji hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna): Potpun hematološki odgovor (kronična KML): broj leukocita $\leq$ GGN za laboratorij, trombociti $< 450\ 000/\text{mm}^3$, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, $< 5\%$ mijelocita plus metamijelociti u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi $< 20\%$, i bez ekstramedularne bolesti.

^c Kriteriji citogenetskog odgovora: potpun (0% Ph+ metafaze) ili djelomičan ($> 0\%$ -35%). Značajan citogenetski odgovor (0%-35%) obuhvaća i potpun i djelomičan odgovor.

^d Kriteriji značajnog molekularnog odgovora: Definiran kao BCR-ABL/kontrolni transkripti $\leq 0,1\%$ po RQ-PCR u uzorcima periferne krvi.

Tablica 13: Dugoročna djelotvornost lijeka SPRYCEL u ispitivanju optimizacije doze faze 3: bolesnici s KML u kroničnoj fazi koji su otporni na imatinib ili ga ne podnose^a

	Minimalno razdoblje praćenja			
	1 godina	2 godine	5 godina	7 godina
Značajan molekularni odgovor				
Svi bolesnici	ND	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Bolesnici otporni na imatinib	ND	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Bolesnici koji ne podnose imatinib	ND	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Preživljenje bez progresije bolesti^b				
Svi bolesnici	90% (86; 95)	80% (73; 87)	51% (41; 60)	42% (33; 51)
Bolesnici otporni na imatinib	88% (82; 94)	77% (68; 85)	49% (39; 59)	39% (29; 49)
Bolesnici koji ne podnose imatinib	97% (92; 100)	87% (76; 99)	56% (37; 76)	51% (32; 67)
Ukupno preživljenje				
Svi bolesnici	96% (93; 99)	91% (86; 96)	78% (72; 85)	65% (56; 72)
Bolesnici otporni na imatinib	94% (90; 98)	89% (84; 95)	77% (69; 85)	63% (53; 71)
Bolesnici koji ne podnose imatinib	100% (100; 100)	95% (88; 100)	82% (70; 94)	70% (52; 82)

^a Rezultati prijavljeni uz primjenu preporučene početne doze od 100 mg jedanput dnevno.

^b Progresija se definirala povećanjem broja leukocita, gubitkom potpunog hematološkog odgovora ili MCyR, povećanjem Ph+ metafaza od $\geq 30\%$, potvrđenom AP/BP bolešću ili smrću. PFS se analizirao na temelju broja bolesnika uključenih u ispitivanje s ciljem liječenja te su u bolesnika praćeni događaji, uključujući naknadnu terapiju.

Na temelju procjene po Kaplan-Meieru, značajan citogenetski odgovor održao se tijekom 18 mjeseci u 93% (95% CI: [88%-98%]).

Djelotvornost se ocjenjivala i u bolesnika koji nisu podnosili imatinib. U toj populaciji bolesnika koji su primali dasatinib u dozi od 100 mg jedanput dnevno, značajan citogenetski odgovor postigao se u 77% i potpun citogenetski odgovor u 67%.

Ispitivanje 2

U ispitivanju uznapredovale faze KML i Ph+ ALL, primarni ishod ispitivanja bio je značajan hematološki odgovor. Ukupno je randomizirano 611 bolesnika u dvije skupine, jednu koja je primala 140 mg dasatiniba jedanput dnevno i drugu koja je primala 70 mg dasatiniba dvaput dnevno. Medijan trajanja liječenja iznosio je oko 6 mjeseci (raspon, 0,03-31 mjeseci).

Raspored doziranja jedanput dnevno imao je usporedivu djelotvornost (nije bio inferioran) s doziranjem dvaput dnevno s obzirom na primarni ishod ocjenjivanja djelotvornosti (razlika u značajnom hematološkom odgovoru 0,8%; 95% interval pouzdanosti [-7,1% - 8,7%]); međutim, režim liječenja dozom od 140 mg jedanput dnevno pokazao je bolju sigurnosti i podnošljivost. Stope odgovora prikazane su u Tablici 14.

Tablica 14: Djelotvornost lijeka SPRYCEL u ispitivanju optimizacije doze faze III: uznapredovala faza KML i Ph+ ALL (2-godišnji rezultati)^a

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

^a Rezultati prijavljeni uz primjenu preporučene početne doze od 140 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.2).

^b Kriteriji hematološkog odgovora (svi odgovori potvrđeni nakon 4 tjedna): Značajan hematološki odgovor (MaHR) = potpun hematološki odgovor (CHR) + nema znakova leukemije (NEL, engl no evidence of leukaemia).

CHR: broj leukocita $\leq$ GGN za laboratorij, ABN $\geq 1000/\text{mm}^3$, trombociti $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasti u koštanoj srži $\leq 5\%$, $< 5\%$ mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofili u perifernoj krvi $< 20\%$, i bez ekstramedularne infiltracije.

Nema dokaza leukemije: isti kriteriji kao i za CHR, ali ABN $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, ili trombociti $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ i $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.

^c MCyR uključuje i potpun (0% Ph+ metafaze) i djelomičan ($> 0\%$ -35%) odgovor.

CI = interval pouzdanosti; GGN = gornja granica normalnog raspona.

U bolesnika s KML u fazi ubrzanja liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno nije postignut ni medijan trajanja MaHR ni medijan ukupnog preživljenja, dok je medijan PFS iznosio 25 mjeseci.

U bolesnika s KML u mijeloidnoj blastnoj krizi liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno, medijan trajanja MaHR iznosio je 8 mjeseci, medijan PFS 4 mjeseca, a medijan ukupnog preživljenja 8 mjeseci. U bolesnika s KML u limfoidnoj blastnoj krizi liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno, medijan trajanja MaHR iznosio je 5 mjeseci, medijan PFS 5 mjeseci, a medijan ukupnog preživljenja 11 mjeseci.

U bolesnika s Ph+ ALL liječenih dozom od 140 mg jedanput dnevno, medijan trajanja MaHR iznosio je 5 mjeseci, medijan PFS 4 mjeseca, a medijan ukupnog preživljenja 7 mjeseci.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s KML

Među 130 bolesnika s KML u kroničnoj fazi liječenih u dvama pedijatrijskim ispitivanjima – otvorenom, nerandomiziranom ispitivanju faze I za utvrđivanje raspona doze i otvorenom, nerandomiziranom ispitivanju faze II – 84 bolesnika (isključivo iz ispitivanja faze II) imalo je novodijagnosticiran KML u kroničnoj fazi, a 46 bolesnika (17 iz ispitivanja faze I i 29 iz ispitivanja faze II) bilo je otporno na prethodno liječenje imatinibom ili ga nije podnosilo. Devedeset i sedam od 130 pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi bilo je liječenoj SPRYCEL tabletama u dozi od 60 mg/m² jedanput dnevno (maksimalna doza od 100 mg jedanput dnevno za bolesnike koji su imali veliku tjelesnu površinu). Bolesnike se liječilo do progresije bolesti ili nastupa neprihvatljive toksičnosti.

Ključne mjere ishoda za djelotvornost bile su potpuni citogenetski odgovor (CCyR), značajni citogenetski odgovor (MCyR) i značajni molekularni odgovor (MMR). Rezultati su prikazani u Tablici 15.

Tablica 15: Djelotvornost lijeka SPRYCEL u pedijatrijskih bolesnika s KML u kroničnoj fazi
Kumulativni odgovor tijekom vremena prema minimalnom razdoblju praćenja

	3 mjeseca	6 mjeseci	12 mjeseci	24 mjeseca
CCyR (95% CI)				
Novodijagnosticirana bolest (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)
Prethodno liječenje imatinibom (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)				
Novodijagnosticirana bolest (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)
Prethodno liječenje imatinibom (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)				
Novodijagnosticirana bolest (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)
Prethodno liječenje imatinibom (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 Bolesnici s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi iz pedijatrijskog ispitivanja faze II koji su primali lijek peroralno u obliku tablete

^b Bolesnici s KML u kroničnoj fazi iz pedijatrijskih ispitivanja faze I i faze II koji su bili otporni na liječenje imatinibom ili ga nisu podnosili, a primali su lijek peroralno u obliku tablete

Nakon minimalno 7 godina praćenja u pedijatrijskom ispitivanju faze I, medijan trajanja PFS među 17 bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili iznosio je 53,6 mjeseci, dok je stopa OS iznosila 82,4%.

U bolesnika koji su primali lijek u obliku tableta u pedijatrijskom ispitivanju faze II, procijenjena 24-mjesečna stopa PFS u 51 bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi iznosila je 94,0% (82,6; 98,0), dok je u 29 bolesnika s KML u kroničnoj fazi koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili ta stopa iznosila 81,7% (61,4; 92,0). Nakon 24 mjeseca praćenja, OS je iznosio 100% u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću i 96,6% u onih koji su bili otporni na imatinib ili ga nisu podnosili.

U pedijatrijskom ispitivanju faze II, u 1 bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću i 2 bolesnika koja su bila otporna na imatinib ili ga nisu podnosila došlo je do progresije KML do faze blastne krize.

Bila su 33 pedijatrijska bolesnika s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi koja su primala SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju u dozi od 72 mg/m². Uz tu je dozu postignuta 30% manja izloženost od one koja se postiže uz preporučenu dozu (vidjeti dio 5.2). U tih je bolesnika CCyR nakon 12 mjeseci iznosio 87,9% [95% CI: (71,8 - 96,6)], a MMR 45,5% [95% CI: (28,1 - 63,6)].

Među pedijatrijskim bolesnicima s KML u kroničnoj fazi liječenima dasatinibom koji su prethodno bili izloženi imatinibu, na kraju razdoblja liječenja utvrđene su sljedeće mutacije: T315A, E255K i F317L. Međutim, mutacije E255K i F317L pronađene su i prije liječenja. Među bolesnicima s novodijagnosticiranim KML u kroničnoj fazi nisu pronađene nikakve mutacije na kraju razdoblja liječenja.

Pedijatrijski bolesnici s ALL

Djelotvornost lijeka SPRYCEL u kombinaciji s kemoterapijom ocjenjivala se u pivotalnom ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika starijih od godinu dana s novodijagnosticiranim Ph+ ALL.

U tom multicentričnom ispitivanju faze II kontroliranom podacima iz prethodnih ispitivanja, u kojem se ispitivao dasatinib kao dodatak standardnoj kemoterapiji, 106 pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ ALL, od kojih su njih 104 imala potvrđen Ph+ ALL, primalo je dasatinib u dnevnoj dozi od 60 mg/m² prema režimu kontinuirane primjene tijekom najviše 24 mjeseca, u kombinaciji s kemoterapijom. Osamdeset i dva bolesnika primala su isključivo tablete dasatiniba, dok su 24 bolesnika primila dasatinib u obliku praška za oralnu suspenziju najmanje jedanput, a njih 8 primalo je dasatinib isključivo u obliku praška za oralnu suspenziju. Osnovni kemoterapijski režim bio je jednak onom koji se primjenjivao u ispitivanju AIEOPBFM ALL 2000 (standardni kemoterapijski protokol sastavljen od više lijekova). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je 3 godišnje preživljenje bez događaja (EFS), čija je stopa iznosila 65,5% (55,5; 73,7).

Stopa negativnih nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (engl. *minimal residual disease*, MRD), utvrđena prema prerazmjestažu baza u genu za Ig/TCR do kraja konsolidacije, iznosila je 71,7% u svih liječenih bolesnika. Kad se ta stopa izračunavala na temelju 85 bolesnika u kojih su se mogli ocijeniti podaci za Ig/TCR, procijenjena je na 89,4%. Stopa negativnih nalaza na MRD na kraju indukcije i konsolidacije izmjerena protočnom citometrijom iznosila je 66,0% odnosno 84,0%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika dasatiniba ispitana je u 229 zdravih odraslih ispitanika i 84 bolesnika.

Apsorpcija

Dasatinib se brzo apsorbira u bolesnika nakon peroralne primjene, a vršnu koncentraciju postiže između 0,5-3 sata. Nakon peroralne primjene, povećanje prosječne izloženosti (AUC_t) otprilike je proporcionalno povećanju doze u doznom rasponu od 25 mg do 120 mg dvaput dnevno. Ukupni prosječni terminalni poluvijek dasatiniba u bolesnika iznosi oko 5-6 sati.

Podaci prikupljeni u zdravih ispitanika koji su primili pojedinačnu dozu dasatiniba od 100 mg 30 minuta nakon obroka bogatog masnoćama ukazuju na 14%-tno povećanje prosječne AUC dasatiniba. Obrok siromašan mastima 30 minuta prije primjene dasatiniba rezultirao je 21%-tnim povećanjem prosječne AUC dasatiniba. Opaženi utjecaji hrane ne izazivaju klinički važne promjene u izloženosti. Varijabilnost u izloženosti dasatinibu izraženija je nakon primjene natašte (47% CV) nego nakon primjene uz obrok s malim udjelom masnoća (39% CV) ili obrok bogat masnoćama (32% CV).

Prema analizi populacijske farmakokinetike u populaciji bolesnika procijenjeno je da je varijabilnost u izloženosti dasatinibu prvenstveno posljedica intraindividualne varijabilnosti u bioraspoloživosti u pojedinim vremenskim točkama (44% CV) te u manjoj mjeri interindividualne varijabilnosti u bioraspoloživosti i interindividualne varijabilnosti u klirensu (30% odnosno 32% CV). Ne očekuje se da će ta nasumična intraindividualna varijabilnost u izloženosti u pojedinim vremenskim točkama utjecati na kumulativnu izloženost te djelotvornost ili sigurnost.

Distribucija

Dasatinib u bolesnika ima velik prividni volumen distribucije (2505 l) i koeficijent varijacije (CV% 93%), što ukazuje na to da se lijek široko raspođjeljuje u ekstravaskularnom prostoru. Na temelju *in vitro* ispitivanja, vezanje dasatiniba za proteine plazme pri klinički značajnim koncentracijama iznosilo je oko 96%.

Biotransformacija

Dasatinib se u ljudi opsežno metabolizira, s mnogim enzimima uključenim u stvaranje njegovih metabolita. U zdravih ispitanika koji su primili 100 mg dasatiniba obilježenog izotopom ugljika [^{14}C], neizmijenjen dasatinib činio je 29% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi. Koncentracija u plazmi i aktivnost izmjerena *in vitro* pokazuju da metaboliti dasatiniba najvjerojatnije ne igraju veliku ulogu u opaženoj farmakologiji lijeka. CYP3A4 je glavni enzim za metabolizam dasatiniba.

Eliminacija

Srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije dasatiniba kreće se u rasponu od 3 sata do 5 sati. Srednja vrijednost prividnog klirensa nakon peroralne primjene iznosi 363,8 l/h (CV% 81,3%).

Dasatinib se pretežno eliminira putem stolice, uglavnom u obliku metabolita. Nakon peroralne primjene pojedinačne doze dasatiniba obilježenog sa [^{14}C], oko 89% doze eliminiralo se u roku od 10 dana, s time da je 4% radioaktivnosti bilo otkriveno u mokraći, a 85% u stolici. Neizmijenjeni dasatinib činio je 0,1% doze u mokraći i 19% doze u stolici, dok su ostatak doze činili metaboliti.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Učinak na farmakokinetiku dasatiniba u jednostrukoj dozi procjenjivan je kod 8 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre koji su primali dozu od 50 mg i 5 bolesnika sa teškim oštećenjem jetre koji su primali dozu od 20 mg u odnosu na odgovarajuće zdrave ljude koji su primali dozu od 70 mg dasatiniba. Srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC dasatiniba prilagođenu za dozu od 70 mg bila je smanjena za 47% kod bolesnika sa umjerenim oštećenjem jetre u odnosu na 8% kod bolesnika sa normalnom jetrenom funkcijom. Kod bolesnika sa teškim oštećenjem jetre, srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC prilagođena dozi od 70 mg smanjena je za 43% u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre, kod kojih je smanjenje bilo 28% (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

Dasatinib i njegovi metaboliti minimalno se izlučuju putem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dasatiniba ocjenjivala se u 104 pedijatrijska bolesnika s leukemijom ili solidnim tumorima (72 su primala lijek u obliku tablete, a 32 u obliku praška za oralnu suspenziju).

U ispitivanju farmakokinetike u pedijatrijskih bolesnika izloženost dasatinibu normalizirana za dozu (C_{avg} , $C_{\min}$ i $C_{\max}$) činila se sličnom u 21 bolesnika s KML u kroničnoj fazi i 16 bolesnika s Ph+ ALL.

Ispitivanje bioekvivalentnosti u kojem se prašak za oralnu suspenziju ocjenjivao u odnosu na tabletu kao referentnu formulaciju u 77 odraslih bolesnika pokazalo je da je izloženost kod primjene praška za oralnu suspenziju bila 19% manja nego kod primjene referentnih tableta. Podaci o koncentracijama prikupljeni u 32 pedijatrijska bolesnika liječena praškom za oralnu suspenziju u dozi od 72 mg/m² objedinjeni su s podacima za tablete radi provedbe analize populacijske farmakokinetike, koja je pokazala da je izloženost kod primjene praška za oralnu suspenziju (mjerena vremenski uprosječenom koncentracijom u stanju dinamičke ravnoteže [C_{avgss}]) u dozi od 72 mg/m² bila približno 30% manja nego kod primjene tableta u dozi od 60 mg/m². Prema simulaciji utemeljenoj na populacijskom farmakokinetičkom modelu, očekuje se da će preporučeno doziranje praška za oralnu suspenziju prema kategorijama tjelesne težine, navedeno u dijelu 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za tu formulaciju dovesti do slične izloženosti kao tablete u dozi od 60 mg/m². Te podatke treba uzeti u obzir ako se bolesnike planira prebaciti s praška za oralnu suspenziju na tablete ili obrnuto.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički sigurnosni profil dasatiniba ocijenjen je u nizu ispitivanja *in vitro* i *in vivo* u miševa, štakora, majmuna i kunića.

Primarni toksični učinci nastupili su u probavnom, hematopoetskom i limfnom sustavu. Toksični učinci na probavni sustav ograničavaju doziranje u štakora i majmuna, budući da je crijevo redovito bilo ciljani organ. U štakora su minimalna do umjerena smanjenja parametara eritrocita bila praćena

promjenama u koštanoj srži; slične promjene nastupile su u majmuna, ali uz nižu incidenciju. Limfoidna toksičnost u štakora sastojala se od limfoidne deplecije u limfnim čvorovima, slezeni i timusu, te smanjene težine limfnih organa. Promjene u probavnom, hematopoetskom i limfnom sustavu bile su reverzibilne i povukle su se nakon prestanka liječenja.

Bubrežne promjene u majmuna liječenih do 9 mjeseci bile su ograničene na porast pozadinske mineralizacije u bubrezima. Krvarenja u kožu zabilježena su u akutnom ispitivanju pojedinačne peroralne doze u majmuna, ali nisu zabilježena u ispitivanjima ponovljene doze ni u majmuna ni u štakora. U štakora je dasatinib inhibirao agregaciju trombocita *in vitro* i produžio krvarenje iz kutikule *in vivo*, ali nije izazivao spontana krvarenja.

Djelovanje dasatiniba *in vitro* na hERG i Purkinjeova vlakna pokazuje da dasatinib ima potencijal produljenja faze repolarizacije srčanih klijetki (QT interval). Međutim, u telemetrijskom ispitivanju *in vivo* pojedinačne doze u budnih majmuna nije bilo promjena u QT intervalu ili obliku EKG valova.

Dasatinib nije pokazao mutageno djelovanje na bakterijske kulture *in vitro* (Ames test) niti je imao genotoksične učinke u *in vivo* provedenom mikronukleusnom testu u štakora. Dasatinib je *in vitro* imao klastogeno djelovanje na dijeljenje stanica jajnika kineskog hrčka (CHO stanice).

Dasatinib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora u konvencionalnom ispitivanju plodnosti niti na rani embrionalni razvoj u štakora, ali je izazvao embrioletalne učinke pri dozama sličnim kliničkim dozama u ljudi. U ispitivanjima embriofetalnog razvoja, dasatinib je imao embrioletalne učinke s posljedičnim smanjenjem veličine okota u štakora i izazvao promjene u fetalnom kosturu kako štakora, tako i kunića. Ti su se učinci javili pri dozama koje nisu imale toksične učinke na majku, što znači da dasatinib ima selektivne toksične učinke na reprodukciju od faze implantacije do završetka organogeneze.

U miševa je dasatinib izazivao imunosupresiju, koja je ovisila o dozi i učinkovito se rješavala smanjenjem doze i/ili promjenama u rasporedu doziranja. Dasatinib je imao fototoksični potencijal u jednom *in vitro* ispitivanju na mišjim fibroblastima pomoću testa preuzimanja neutralne crvene boje (engl. *neutral red uptake phototoxicity assay*). Dasatinib se nije smatrao fototoksičnim *in vivo* nakon primjene pojedinačne doze u ženki bezdlakog miša, pri čemu je njihova izloženost bila trostruko veća od izloženosti ljudi nakon primjene preporučene terapijske doze (na temelju AUC).

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti, štakori su dobivali oralne doze dasatiniba od 0,3; 1 i 3 mg/kg dnevno. Pri najvišoj dozi razina izloženosti lijeku u plazmi (AUC) općenito je odgovarala izloženosti čovjeka pri preporučenom rasponu početne doze od 100 mg do 140 mg. Zabilježeno je statistički značajno povećanje kombinirane incidencije karcinoma pločastih stanica i papiloma maternice i cerviksa u ženki koje su dobivale visoke doze i adenoma prostate u mužjaka koji su primali niske doze. Važnost ovih nalaza dobivenih u ispitivanjima kancerogenosti na štakorima za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
karmelozanatrij
simetikon emulzija
koja se sastoji od:
 simetikona
 polietilenglikolsorbitantristearata
 polietoksilatstearata
 glicerida
 metilceluloze
 ksantanske gume

benzoatne kiseline,
sorbitne kiseline
sumporne kiseline
tartaratna kiselina
trinatrijev citrat, bezvodni
natrijev benzoat (E211)
silicijev dioksid, hidrofojni, koloidni
aroma miješanog bobičastog voća [sadrži benzilni alkohol, sumporov dioksid (E220)]

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena boca
3 godine.

Nakon rekonstitucije:

Oralna suspenzija stabilna je tijekom 60 dana. Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Rekonstituirana oralna suspenzija pomiješana s mlijekom, jogurtom ili bistim/gustim sokom od jabuke može se čuvati na temperaturi od 25°C ili nižoj tijekom najviše sat vremena.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće volumena 120 ml s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu koja sadrži 33 g praška za oralnu suspenziju.

Veličina pakiranja: 1 boca

Svako pakiranje sadrži i nastavak za bocu od polietilena niske gustoće i dozirnu štrcaljku za usta od 12 ml (polipropilensko tijelo štrcaljke i potisnik klipa od polietilena visoke gustoće) u zatvorenoj plastičnoj vrećici.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije izdavanja bolesniku SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju mora rekonstituirati ljekarnik ili kvalificirani zdravstveni radnik. Prašak za oralnu suspenziju sastoji se od praškaste mješavine koja sadrži djelatnu tvar i pomoćne tvari, a dolazi u boci za rekonstituciju. Nakon rekonstitucije boca sadrži 99 ml oralne suspenzije, od čega je 90 ml predviđeno za doziranje i primjenu.

Pri rukovanju nenamjerno rasutim praškom preporučuje se koristiti rukavice od lateksa ili nitrila, kako bi se minimalizirao rizik od izlaganja putem kože.

Upute za rekonstituciju praška za oralnu suspenziju

SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju treba rekonstituirati na sljedeći način:

Napomena: Ako morate rekonstituirati sadržaj više od jedne boce, rekonstituirajte jednu po jednu bocu.

Operite ruke prije nego što započnete s rekonstitucijom. Rekonstituciju treba provesti na čistoj površini.

1. korak: Nježno lupnite dno svake boce (koja sadrži 33 g SPRYCEL praška za oralnu suspenziju) da bi se prašak rastresao. Skinite zatvarač siguran za djecu i zaštitnu foliju. Dodajte 77,0 ml pročišćene vode u bocu (odjednom) i čvrsto je zatvorite zatvaračem.

2. korak: Odmah preokrenite bocu i snažno je tresite tijekom najmanje 60 sekundi kako biste dobili jednoliku suspenziju. Ako u boci i dalje ima vidljivih grudica, nastavite je tresti sve dok one ne nestanu. Takvom se rekonstitucijom dobiva 90 ml (volumen koji se može primijeniti) SPRYCEL oralne suspenzije koncentracije 10 mg/ml.

3. korak: Skinite zatvarač, gurnite nastavak za bocu u grlo boce i čvrsto je zatvorite zatvaračem sigurnim za djecu.

4. korak: Zapišite datum isteka roka valjanosti rekonstituirane oralne suspenzije na naljepnicu boce (datum isteka roka valjanosti rekonstituirane oralne suspenzije je 60 dana od datuma rekonstitucije).

5. korak: Bocu s umetnutim nastavkom, uputom o lijeku i štrcaljkom za peroralnu primjenu stavite u originalno pakiranje i dajte bolesniku ili njegovatelju. Podsjetite bolesnika ili njegovatelja da mora snažno protresti bocu prije svake primjene.

Upute za primjenu bolesniku

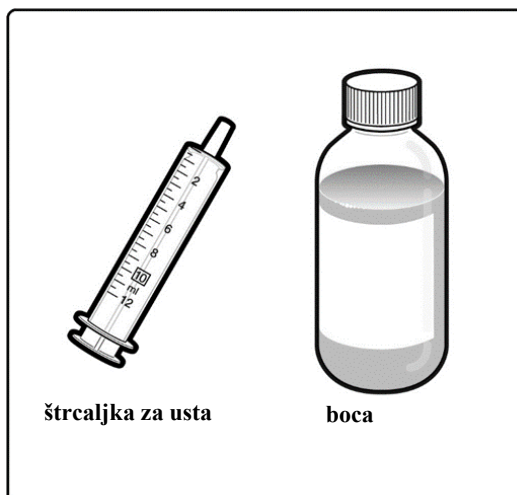
- SPRYCEL oralna suspenzija može se uzeti na pun ili prazan želudac.
- Operite ruke prije i nakon svake primjene.
- Čuvajte pripremljenu oralnu suspenziju u hladnjaku (2°C - 8°C). Nemojte je zamrzavati.
- Provjerite kolika je ukupna propisana doza i odredite broj mililitara (ml) koji morate primijeniti.
- Ako je potrebna količina veća od 11 ml, mora se podijeliti na 2 doze, kako je navedeno u Tablici 16.

Tablica 16: Kako podijeliti dozu oralne suspenzije koja je veća od 11 ml

Ukupna propisana doza (ml)	Prva doza (ml)	Druga doza (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Prije nego što pripremite dozu SPRYCEL oralne suspenzije za primjenu bolesniku, pripremite sljedeći pribor:

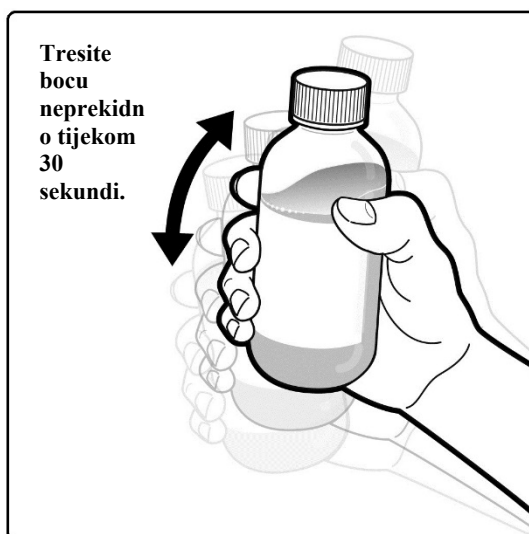
- papirnati ručnik
- 1 bocu SPRYCEL oralne suspenzije koja sadrži bijelu do žutu neprozirnu suspenziju
- štrcaljku za usta volumena 12 ml koja dolazi s bocom
- malu posudu napunjenu vodom za ispiranje štrcaljke



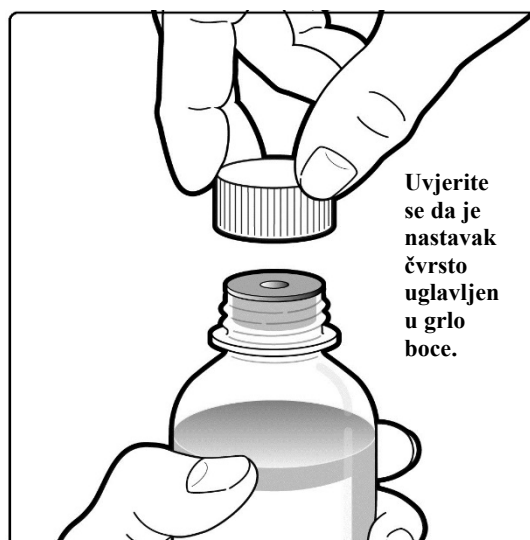
Pažljivo pripremite SPRYCEL oralnu suspenziju za primjenu, odmjerite dozu i napunite štrcaljku na sljedeći način:

1. Snažno tresite zatvorenu bocu 30 sekundi da biste promiješali SPRYCEL oralnu suspenziju.

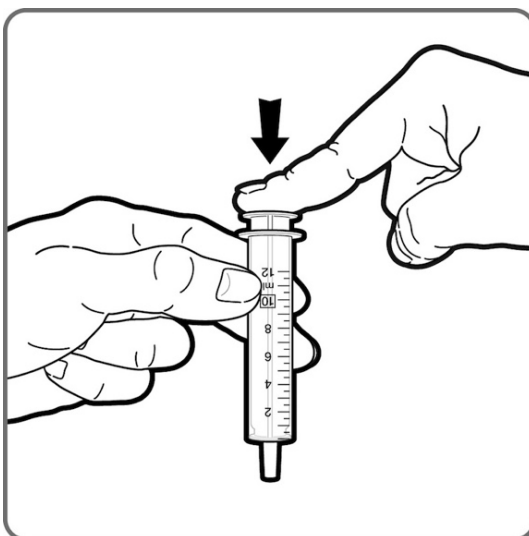
- Dobro je protresite prije svake primjene.



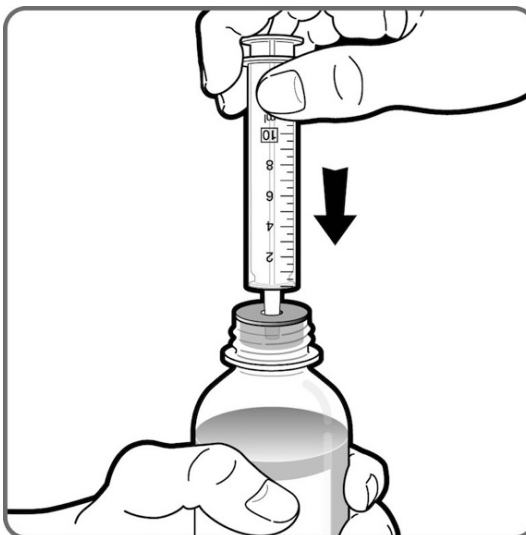
2. Skinite zatvarač s boce. Provjerite je li nastavak na boci namijenjen za uvođenje štrcaljke čvrsto uglavljen u grlo boce.



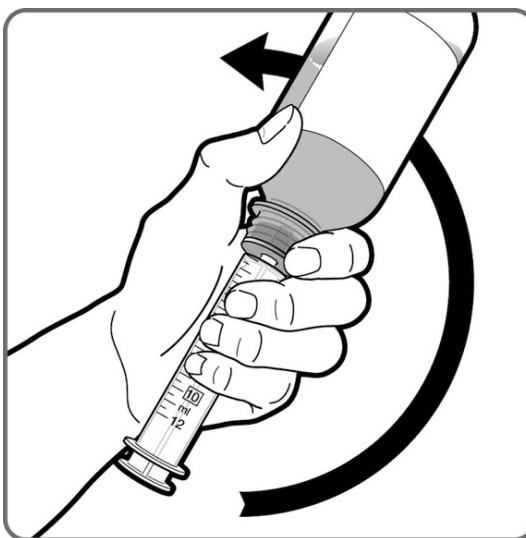
3. Prije nego što počnete, pogledajte mjerne oznake na bočnoj strani štrcaljke da vidite koliko je morate napuniti. Imajte na umu da se oznake na štrcaljki odnose na mililitre (ml). Pronađite oznaku koja odgovara dozi koju Vam je propisao liječnik. Prije svake primjene provjerite je li klip štrcaljke gurnut sve do kraja tijela štrcaljke.



4. Postavite bocu uspravno i gurnite vrh štrcaljke čvrsto u nastavak za bocu.

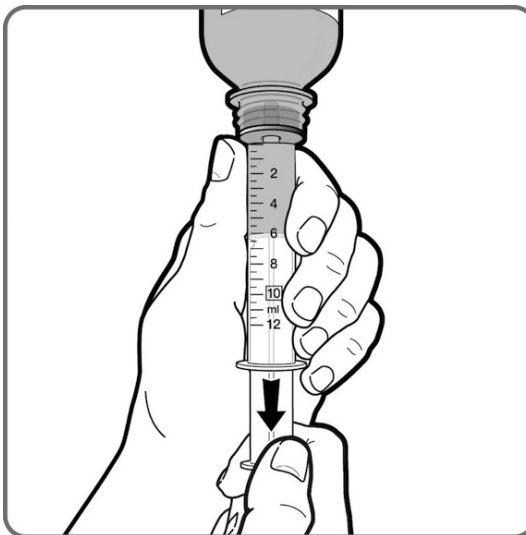


5. Držeći vrh štrcaljke čvrsto u boci, preokrenite bocu i štrcaljku.

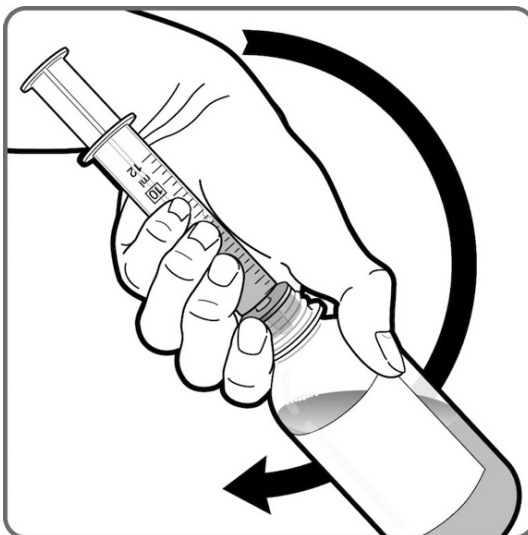


6. Polako izvucite propisanu količinu SPRYCEL oralne suspenzije povlačenjem klipa štrcaljke do oznake koja označava propisanu dozu.

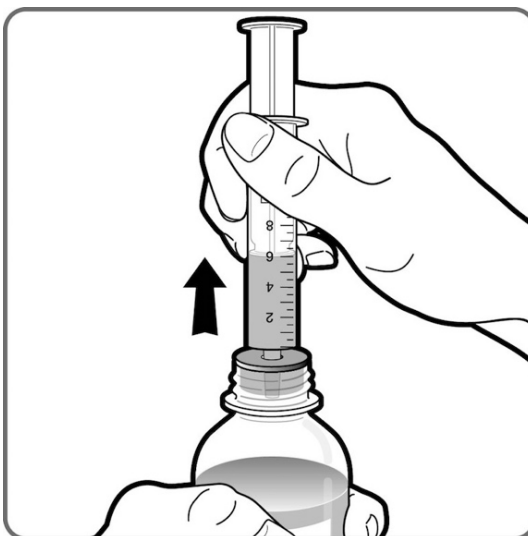
- Držite klip kako se ne bi pomicao. Može se stvoriti vakuum koji će povlačiti klip natrag u tijelo štrcaljke.
- Ako ne možete napuniti štrcaljku sadržajem jedne boce, uzmite drugu bocu i izvucite još onoliko lijeka koliko Vam je potrebno za punu propisanu dozu. Obavezno protresite drugu bocu prije uporabe.



7. Držeći vrh štrcaljke čvrsto u boci, ponovno preokrenite bocu i štrcaljku.



8. Izvucite štrcaljku iz boce, pazeći da pritom ne pritisnete klip.



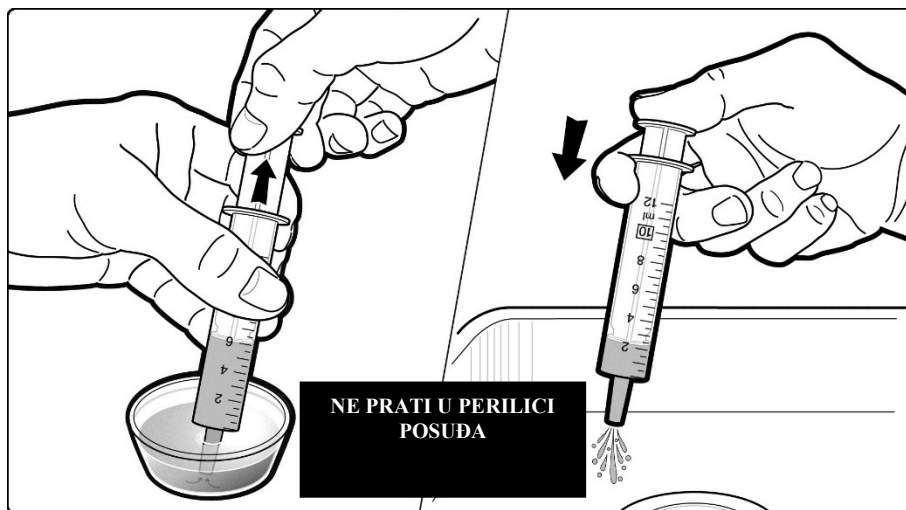
9. Dok je bolesnik u uspravnom položaju, stavite mu vrh štrcaljke između ruba usta i jezika. Polako pritisnite klip do kraja, sve dok ne primijenite cijelu dozu.

- Provjerite je li bolesnik progutao cijelu dozu.
- Ako za primjenu cijele propisane količine lijeka treba primijeniti još jednu dozu, ponovite korake 3 - 10.
- Vratite zatvarač na bocu i čvrsto je zatvorite. Čuvajte je u uspravnom položaju.



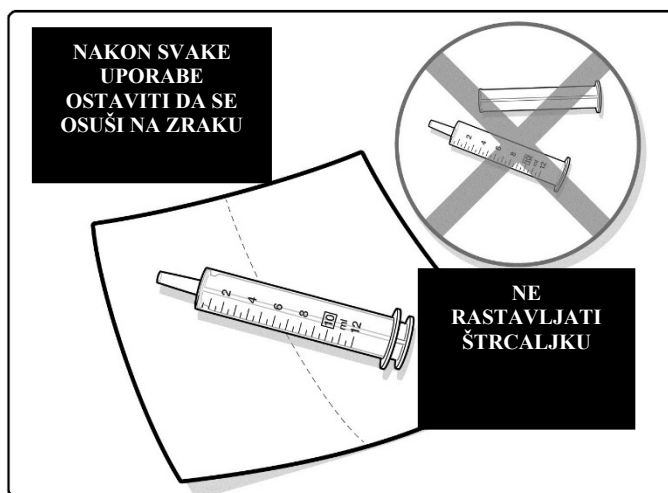
10. Nakon svake uporabe isperite vanjski i unutarnji dio štrcaljke vodom i ostavite da se osuši na zraku, kako biste je pripremili za ponovnu uporabu sljedeći dan.

- **Nemojte je prati u perilici posuđa.**



- **Nemojte rastavljati štrcaljku, da je ne biste oštetili.**

11. Pogledajte uputu o lijeku (dio 5. 'Kako čuvati SPRYCEL') za upute o zbrinjavanju neupotrijebljenog lijeka, štrcaljke i boce.



Oralna suspenzija se nakon rekonstitucije smije primijeniti samo štrcaljkom za usta koja dolazi u svakom pakiranju lijeka. Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije upute za uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/363/016

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. studenoga 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

▪ **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c. stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

▪ **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE
KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 20 mg filmom obložene tablete
dasatinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta
60 x 1 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/363/004 - 56 filmom obloženih tableta (blisteri)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 filmom obložena tableta (blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/06/363/001 - 60 filmom obloženih tableta (boca)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
sprycel 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija:
Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija:
PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 20 mg tablete
dasatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

kalendarsko pakiranje:

Ponedjeljak

Utorak

Srijeda

Četvrtak

Petak

Subota

Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE
KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 50 mg filmom obložene tablete
dasatinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/363/005 - 56 filmom obloženih tableta (blisteri)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 filmom obložena tableta (blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/06/363/002 - 60 filmom obloženih tableta (boca)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
sprycel 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija:
Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija:
PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 50 mg tablete
dasatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

kalendarsko pakiranje:

Ponedjeljak

Utorak

Srijeda

Četvrtak

Petak

Subota

Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE
KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 70 mg filmom obložene tablete
dasatinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 70 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/363/006 - 56 filmom obloženih tableta (blisteri)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 filmom obložena tableta (blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/06/363/003 - 60 filmom obloženih tableta (boca)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
sprycel 70 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija:
Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija:
PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 70 mg tablete
dasatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

kalendarsko pakiranje:

Ponedjeljak

Utorak

Srijeda

Četvrtak

Petak

Subota

Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE
KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 80 mg filmom obložene tablete
dasatinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 x 1 filmom obložena tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 filmom obložena tableta (blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/06/363/012 - 30 filmom obloženi tableta (boca)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
sprycel 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija:
Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija:
PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 80 mg tablete
dasatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE
KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 100 mg filmom obložene tablete
dasatinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 x 1 filmom obložena tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 filmom obložena tableta (blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/06/363/010 - 30 filmom obloženih tableta (boca)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
sprycel 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija:
Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija:
PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 100 mg tablete
dasatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE
KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 140 mg filmom obložene tablete
dasatinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 140 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 x 1 filmom obložena tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 filmom obložena tableta (blisteri djeljivi na jedinične doze)
EU/1/06/363/014 - 30 filmom obložene i tableta (boca)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
sprycel 140 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija:
Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija:
PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 140 mg tablete
dasatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

SPRYCEL 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju
dasatinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna boca praška za oralnu suspenziju sadrži 990 mg dasatiniba (u obliku hidrata).
Nakon rekonstitucije jedna boca sadrži 99 ml oralne suspenzije. Jedan ml oralne suspenzije sadrži 10 mg dasatiniba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži saharozu, natrij, natrijev benzoat, benzoatnu kiselinu, benzilni alkohol i sumporov dioksid (E220).

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu suspenziju

Kutija:

1 boca s 33 g praška

1 nastavak za bocu

1 štrcaljka za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta nakon rekonstitucije.

Nakon rekonstitucije, bocu treba dobro protresti prije svake uporabe.

Treba koristiti štrcaljku za usta uključenu u pakiranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prašak: Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Nakon rekonstitucije: Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Baciti svu neupotrijebljenu suspenziju 60 dana nakon rekonstitucije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/363/016

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kutija:

sprycel 10 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija:

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Kutija:

PC

SN

NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je SPRYCEL i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SPRYCEL
3. Kako uzimati SPRYCEL
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati SPRYCEL
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je SPRYCEL i za što se koristi

SPRYCEL sadrži djelatnu tvar dasatinib. Ovaj lijek koristi se za liječenje kronične mijeloične leukemije (KML) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od najmanje godinu dana. Leukemija je rak bijelih krvnih stanica. Bijele krvne stanice uobičajeno pomažu tijelu da se obrani od infekcije. U osoba s KML, bijele krvne stanice koje se zovu granulociti nekontrolirano se počnu umnažati. SPRYCEL sprječava umnažanje tih leukemijskih stanica.

SPRYCEL se koristi i za liječenje akutne limfoblastične leukemije (ALL) s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od najmanje godinu dana te limfoidne blastne KML u odraslih u kojih prethodno liječenje nije dovelo do poboljšanja. U osoba s ALL, bijele krvne stanice koje se zovu limfociti prebrzo se množe i predugo žive. SPRYCEL sprječava rast tih leukemijskih stanica.

Ako imate dodatnih pitanja o načinu djelovanja lijeka SPRYCEL ili razlogu zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SPRYCEL

Nemojte uzimati SPRYCEL

- ako ste **alergični** na dasatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

U slučaju da biste mogli biti alergični, potražite savjet svoga liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete SPRYCEL

- ako uzimate **lijekove za razrjeđivanje krvi** ili sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (pogledajte dio "Drugi lijekovi i SPRYCEL")

- ako imate ili ste imali problema s jetrom ili srcem
- ako počnete **otežano disati, osjetite bol u prsištu ili počnete kašljati** dok uzimate SPRYCEL: to može biti znak da se u plućima ili prsištu zadržava voda (što se zna češće javljati u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih) ili znak promjena na krvnim žilama koje opskrbljuju pluća
- ako ste ikada imali ili možda sada imate infekciju virusom hepatitisa B. To je potrebno jer SPRYCEL može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B što u nekim slučajevima može rezultirati smrtnim ishodom. Prije početka liječenja liječnik će pažljivo pregledati bolesnike radi utvrđivanja eventualnih znakova te infekcije.
- ako se tijekom liječenja lijekom SPRYCEL jave modrice, krvarenje, vrućica, umor i smetenost, obratite se svom liječniku. To može biti znak oštećenja krvnih žila koje se zove trombotična mikroangiopatija (TMA).

Liječnik će redovito kontrolirati Vaše zdravstveno stanje kako bi provjerio ima li SPRYCEL željeni učinak. Također ćete tijekom uzimanja lijeka SPRYCEL redovito obavljati krvne pretrage.

Djeca i adolescenti

Nemojte dati ovaj lijek djeci mlađoj od godinu dana. Iskustvo s primjenom lijeka SPRYCEL u ovoj dobnoj skupini je ograničeno. Pažljivo će se pratiti rast i razvoj kostiju djece koja uzimaju SPRYCEL.

Drugi lijekovi i SPRYCEL

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

SPRYCEL se uglavnom razgrađuje u jetri. Određeni lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka SPRYCEL ako se uzimaju istodobno.

Sljedeći se lijekovi ne smiju uzimati zajedno s lijekom SPRYCEL:

- ketokonazol, itraconazol - to su **lijekovi protiv gljivica**
- eritromicin, klaritromicin, telitromicin - to su **antibiotici**
- ritonavir - to je **antivirusni lijek**
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital - koriste se za liječenje **epilepsije**
- rifampicin - koristi se u liječenju **tuberkuloze**
- famotidin, omeprazol - to su lijekovi koji **blokiraju kiselinu u želucu**
- gospina trava - biljni pripravak koji se izdaje bez liječničkog recepta i koristi se u liječenju **depresije** i drugih bolesti (biljka poznata i pod imenom *Hypericum perforatum*)

Ne uzimajte lijekove koji neutraliziraju kiselinu u želucu (**antacidi** poput aluminijevog hidroksida ili magnezijevog hidroksida) **2 sata prije ili 2 sata poslije uzimanja lijeka SPRYCEL.**

Ako uzimate **lijekove za razrjeđivanje krvi** ili sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka, **obavijestite o tome liječnika.**

SPRYCEL s hranom i pićem

SPRYCEL se ne smije uzimati s grejpom niti sokom od grejpa.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, **odmah o tome obavijestite liječnika.** SPRYCEL se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako to nije jasno neophodno. Liječnik će Vas obavijestiti o mogućim rizicima uzimanja lijeka SPRYCEL tijekom trudnoće.

Muškarcima i ženama koji uzimaju SPRYCEL savjetuje se da tijekom liječenja koriste djelotvornu kontracepciju.

Ako dojite, obavijestite o tome liječnika. Morate prestati dojit dok uzimate SPRYCEL.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budite osobito oprezni pri vožnji ili radu na strojevima u slučaju da dobijete nuspojave poput omaglice ili zamagljenog vida.

SPRYCEL sadrži laktozu.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati SPRYCEL

SPRYCEL će Vam propisati samo liječnik s iskustvom u liječenju leukemije. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. SPRYCEL se propisuje odraslim osobama i djeci u dobi od najmanje godinu dana.

Početna doza koja se preporučuje u odraslih bolesnika u kroničnoj fazi KML iznosi 100 mg jedanput dnevno.

Početna doza koja se preporučuje u odraslih bolesnika s KML u fazi ubrzanja ili blastnoj krizi ili Ph+ ALL iznosi 140 mg jedanput dnevno.

Doziranje za djecu s KML u kroničnoj fazi ili Ph+ ALL temelji se na tjelesnoj težini. SPRYCEL se primjenjuje jedanput dnevno kroz usta u obliku SPRYCEL tableta ili SPRYCEL praška za oralnu suspenziju. SPRYCEL tablete ne preporučuju se za bolesnike tjelesne težine manje od 10 kg. Prašak za oralnu suspenziju treba primijeniti u bolesnika koji teže manje od 10 kg i koji ne mogu gutati tablete. Možda će trebati promijeniti dozu lijeka pri prelasku s jednog oblika lijeka na drugi (tj. tablete i prašak za oralnu suspenziju), stoga nemojte prelaziti s jednog oblika na drugi.

Vaš će liječnik odrediti odgovarajući oblik lijeka i dozu na temelju Vaše tjelesne težine, bilo kakvih nuspojava i odgovora na liječenje. Početna doza lijeka SPRYCEL za djecu izračunava se na temelju tjelesne težine kako je prikazano u nastavku:

Tjelesna težina (kg)^a	Dnevna doza (mg)
od 10 do manje od 20 kg	40 mg
od 20 do manje od 30 kg	60 mg
od 30 do manje od 45 kg	70 mg
najmanje 45 kg	100 mg

^a Tableta se ne preporučuje za bolesnike koji teže manje od 10 kg; u tih bolesnika treba koristiti prašak za oralnu suspenziju

Nema preporuke za doziranje lijeka SPRYCEL u djece mlađe od godinu dana.

Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može preporučiti više ili niže doze ili čak nakratko prekinuti liječenje. Za više ili niže doze, možda ćete morati koristiti kombinaciju tableta različitih jačina.

Tablete mogu dolaziti u pakiranjima s kalendarskim blisterima. To su blisteri na kojima su navedeni dani u tjednu. Strelice pokazuju sljedeću tabletu koju morate uzeti prema Vašem rasporedu liječenja.

Kako uzimati SPRYCEL

Tablete uzmite svakog dana u isto vrijeme. Tablete treba progutati cijele. Tablete se ne smiju drobiti, lomiti ni žvakati. Tablete se ne smiju otapati. Ne možete biti sigurni da ste primili točnu dozu ako zdrobite, prelomite, prožvačete ili otopite tablete. SPRYCEL tablete mogu se uzimati uz obrok ili bez njega.

Posebne upute za rukovanje lijekom SPRYCEL

Nije vjerojatno da bi SPRYCEL tablete bile zdrobljene. Ali ako jesu, osobe koje dolaze u kontakt s tabletama, a nisu bolesnici moraju koristiti rukavice za jednokratnu uporabu.

Koliko dugo uzimati SPRYCEL

SPRYCEL uzimajte svakodnevno sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. Uzimajte SPRYCEL onoliko dugo koliko je propisano.

Ako uzmete više lijeka SPRYCEL nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, **odmah** se javite liječniku. Možda će Vam biti potrebna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti SPRYCEL

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Uzmite sljedeću dozu prema rasporedu u uobičajeno vrijeme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakog.

Sljedeće mogu biti znakovi ozbiljnih nuspojava:

- Bol u prsištu, otežano disanje, kašljanje i nesvjestica
- **Neočekivano krvarenje ili modrice**, a da se niste ozlijedili
- Krv u povraćenom sadržaju, stolici ili mokraći ili crna stolica
- **Znakovi infekcije** poput vrućice i jake zimice
- Vrućica, upala usta ili grla, pojava mjehurića ili ljuštenje kože i/ili sluznica

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite nešto od gore navedenog.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- **Infekcije** (uključujući bakterijske, virusne i gljivične)
- **Srce i pluća**: nedostatak zraka
- **Probavni problemi**: proljev, loše osjećanje (mučnina, povraćanje)
- **Koža, kosa, oko, općenito**: kožni osip, vrućica, oticanje lica, šaka i stopala, glavobolja, osjećaj umora ili slabosti, krvarenje
- **Bol**: bol u mišićima (tijekom liječenja ili nakon njegova prekida), bol u trbuhu
- **Pretrage mogu pokazati**: snižen broj krvnih pločica, snižen broj bijelih krvnih stanica (neutropenija), anemija, tekućina oko pluća

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- **Infekcije**: upala pluća, infekcija virusom herpesa (uključujući citomegalovirus - CMV), infekcija gornjih dišnih putova, ozbiljne infekcije krvi ili tkiva (uključujući manje česte slučajeve sa smrtnim ishodom)
- **Srce i pluća**: palpitacije (jako lupanje srca), nepravilni otkucaji srca, zastojno zatajenje srca, oslabljen srčani mišić, visoki krvni tlak, povišen krvni tlak u plućima, kašalj
- **Probavni problemi**: poremećaj apetita, poremećaj osjeta okusa, nadutost ili nadimanje trbuha, upala debelog crijeva, zatvor, žgaravica, vrijed u ustima, povećanje tjelesne težine, gubitak tjelesne težine, gastritis
- **Koža, kosa, oko, općenito**: trnci u koži, svrbež, suha koža, akne, upalne promjene na koži, neprekidni šum u ušima, gubitak kose, obilno znojenje, poremećaji vida (uključujući zamagljen vid i poremećaj vida), suhoća oka, modrice, depresija, nesanica, naleti crvenila, omaglica, nagnječenja (modrice), anoreksija, pospanost, generalizirani edem
- **Bol**: bol u zglobovima, slabost mišića, bol u prsištu, bol u šakama i stopalima, zimica, ukočenost mišića i zglobova, spazam mišića
- **Pretrage mogu pokazati**: tekućina oko srca, tekućina u plućima, aritmija (poremećaj srčanog ritma), febrilna neutropenija, krvarenje u probavni sustav, velika koncentracija mokraćne kiseline u krvi

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- **Srce i pluća:** srčani udar (uključujući smrtni ishod), upala srčane ovojnice, nepravilni otkucaji srca, bol u prsima zbog smanjene opskrbe srca krvlju (angina), snižen krvni tlak, suženje dišnih putova koje može izazvati poteškoće s disanjem, astma, povišen krvni tlak u plućnim arterijama (krvnim žilama pluća)
- **Probavni problemi:** upala gušterače, peptički ulkus, upala jednjaka, otečen trbuh, rascjep kože na analnom kanalu, poteškoće pri gutanju, upala žučnog mjehura, začepljenje žučnih kanala, gastroezofagealni refluks (stanje kod kojega se želučana kiselina i sadržaj želuca vraćaju u grlo)
- **Koža, kosa, oko, općenito:** alergijska reakcija, uključujući blage, crvene kvržice na koži (erythema nodosum), anksioznost, zbunjenost, promjene raspoloženja, smanjenje seksualnog nagona, malaksalost, tremor, upala oka koja uzrokuje crvenilo ili bol, kožna bolest karakterizirana mekim, crvenim, dobro definiranim mrljama s iznenadnim nastupom vrućice i povišenjem bijelih krvnih stanica (neutrofilna dermatitoza), gubitak sluha, osjetljivost na svjetlo, oštećenje vida, pojačano suženje oka, poremećaj u boji kože, upala potkožnog masnog tkiva, ulkus kože, plikovi na koži, poremećaj noktiju, poremećaj kose, poremećaj ruku-nogu, zatajenje bubrega, učestalo mokrenje, povećanje grudi u muškaraca, poremećaj mjesečnice, opća slabost i nelagoda, smanjena funkcija štitnjače, gubitak ravnoteže u hodu, osteonekroza (bolest kod koje je smanjen dotok krvi u kosti, što može uzrokovati gubitak i odumiranje kosti), artritis, oticanje kože na bilo kojem dijelu tijela
- **Bol:** upala vena koja može uzrokovati crvenilo, osjetljivost i oteklinu, upala tetiva
- **Mozak:** gubitak pamćenja
- **Pretrage mogu pokazati:** abnormalni rezultati krvnih pretraga i moguća oslabljena funkcija bubrega uzrokovana otpadnim proizvodima od umirućeg tumora (sindrom lize tumora), niske razine albumina u krvi, niske razine limfocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi, visoke razine kolesterola u krvi, otečene limfne žlijezde, krvarenje u mozgu, nepravilna električna aktivnost srca, prošireno srce, upala jetre, proteini u urinu, povećana kreatin fosfokinaza (enzim koji se većinom nalazi u srcu, mozgu i skeletnim mišićima), povišene razine troponina (enzima koji se pretežno nalazi u srcu i mišićima kostura), povišene razine gama-glutamyltransferaze (enzima koji se pretežno nalazi u jetri), tekućina mliječnog izgleda oko pluća (hilotoraks)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- **Srce i pluća:** povećanje desne klijetke u srcu, upala srčanog mišića, skupina stanja koja proizlaze iz blokade opskrbe srčanog mišića krvlju (akutni koronarni sindrom), srčani zastoj (prekid protoka krvi iz srca), bolest koronarnih (srčanih) arterija, upala tkiva koje obavija srce i pluća, krvni ugrušci, krvni ugrušci u plućima
- **Probavni problemi:** gubitak vitalnih hranjivih tvari kao što su proteini iz probavnog trakta, začepljenje crijeva, analna fistula (abnormalan otvor koji vodi od anusa do kože oko anusa), poremećaj funkcije bubrega, šećerna bolest
- **Koža, kosa, oko, općenito:** grčevi, upala optičkog živca koja može izazvati potpuni ili djelomični gubitak vida, plavo ljubičaste mrlje na koži, neuobičajeno pojačana funkcija štitnjače, upala štitnjače, ataksija (stanje povezano s nedostatkom mišićne koordinacije), poteškoće pri hodanju, spontani pobačaj, upala krvnih žila u koži, kožna fibroza
- **Mozak:** moždani udar, privremena epizoda poremećaja neurološke funkcije uzrokovana gubitkom krvi, paraliza živca lica, demencija
- **Imunološki sustav:** teška alergijska reakcija
- **Mišićno-kostani sustav i vezivno tkivo:** zakašnjelo srastanje zaobljenih dijelova koji tvore zglobove (epifize); sporiji rast ili zastoj u rastu

Ostale prijavljene nuspojave čija učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) uključuju:

- upalu pluća
- krvarenje u želucu ili crijevima koje može dovesti do smrti
- ponovnu pojavu (ponovnu aktivaciju) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre)
- reakciju s vrućicom, mjehurićima na koži i ulceracijom sluznica
- bolesti bubrega sa simptomima koji uključuju edeme i odstupanja u rezultateima laboratorijskih testova kao što su proteini u urinu i niska razina proteina u krvi

- oštećenje krvnih žila koje se zove trombotična mikroangiopatija (TMA), uključujući smanjen broj crvenih krvnih stanica, smanjen broj krvnih pločica i stvaranje krvnih ugrušaka

Liječnik će Vas pregledavati tijekom trajanja liječenja na navedene nuspojave.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, **potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika**. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sprycel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce, blisteru ili kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SPRYCEL sadrži

- Djelatna tvar je dasatinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ili 140mg dasatiniba (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su:
 - *Jezgra tablete:* laktoza hidrat (vidjeti dio 2 "SPRYCEL sadrži laktozu"); mikrokristalična celuloza; umrežena karmelozanatrij; hidroksipropilceluloza; magnezijev stearat
 - *Film ovojnice:* hipromeloza; titanijev dioksid (E171); makrogol 400

Kako SPRYCEL izgleda i sadržaj pakiranja

SPRYCEL 20 mg: filmom obložena tableta bijele do gotovo bijele boje, bikonveksna, okrugla, s oznakom "BMS" utisnutom s jedne i oznakom "527" s druge strane.

SPRYCEL 50 mg: filmom obložena tableta bijele do gotovo bijele boje, bikonveksna, ovalna, s oznakom "BMS" utisnutom s jedne i oznakom "528" s druge strane.

SPRYCEL 70 mg: filmom obložena tableta bijele do gotovo bijele boje, bikonveksna, okrugla, s oznakom "BMS" utisnutom s jedne i oznakom "524" s druge strane.

SPRYCEL 80 mg: filmom obložena tableta bijele do gotovo bijele boje, bikonveksna, trokutasta, s oznakom "BMS 80" utisnutom s jedne i oznakom "855" s druge strane.

SPRYCEL 100 mg: filmom obložena tableta bijele do gotovo bijele boje, bikonveksna, ovalna, s oznakom "BMS 100" utisnutom s jedne i oznakom "852" s druge strane.

SPRYCEL 140 mg: filmom obložena tableta bijele do gotovo bijele boje, bikonveksna, okrugla, s oznakom "BMS 140" utisnutom s jedne i oznakom "857" s druge strane.

SPRYCEL filmom obložene tablete od 20 mg, 50 mg ili 70 mg dostupne su u kutijama s 56 filmom obloženih tableta u 4 kalendarska blistera s 14 filmom obloženih tableta u svakom te u kutijama sa 60 x 1 filmom obloženom tabletom u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze. Također su

dostupne u bocama sa zatvaračem sigurnim za djecu koje sadrže 60 filmom obloženih tableta. Jedna kutija sadrži jednu bocu.

SPRYCEL filmom obložene tablete od 80 mg, 100 mg ili 140 mg dostupne su u kutijama s 30 x 1 filmom obloženom tabletom u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze. Također su dostupne u bocama sa zatvaračem sigurnim za djecu koje sadrže 30 filmom obloženih tableta. Jedna kutija sadrži jednu bocu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.emea.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

SPRYCEL 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

dasatinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je morati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Ne smijete ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašim.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je SPRYCEL i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SPRYCEL
3. Kako uzimati SPRYCEL
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati SPRYCEL
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je SPRYCEL i za što se koristi

SPRYCEL sadrži djelatnu tvar dasatinib. Ovaj se lijek koristi za liječenje kronične mijeloične leukemije (KML) te akutne limfoblastične leukemije (ALL) s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+) u adolescenata i djece u dobi od najmanje godinu dana. Leukemija je rak bijelih krvnih stanica. Bijele krvne stanice uobičajeno pomažu tijelu da se obrani od infekcije. U osoba s KML, bijele krvne stanice koje se zovu granulociti nekontrolirano se počnu umnažati. SPRYCEL sprječava umnažanje tih leukemijskih stanica.

Ako imate dodatnih pitanja o načinu djelovanja lijeka SPRYCEL ili razlogu zašto je taj lijek propisan Vama ili Vašem djetetu, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SPRYCEL

Nemojte uzimati SPRYCEL

- ako ste **alergični** na dasatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- U slučaju da biste Vi ili Vaše dijete mogli biti alergični, potražite savjet svoga liječnika.**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete SPRYCEL

- ako uzimate **lijekove za razrjeđivanje krvi** ili sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (pogledajte dio "Drugi lijekovi i SPRYCEL")
- ako imate ili ste imali problema s jetrom ili srcem
- ako počnete **otežano disati, osjetite bol u prsištu ili počnete kašljati** dok uzimate SPRYCEL: to može biti znak da se u plućima ili prsištu zadržava voda (što se zna češće javljati u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih) ili znak promjena na krvnim žilama koje opskrbljuju pluća
- ako ste ikada imali ili možda sada imate infekciju virusom hepatitisa B. To je potrebno jer SPRYCEL može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B što u nekim slučajevima može

rezultirati smrtnim ishodom. Prije početka liječenja liječnik će pažljivo pregledati bolesnike radi utvrđivanja eventualnih znakova te infekcije.

- ako se tijekom liječenja lijekom SPRYCEL jave modrice, krvarenje, vrućica, umor i smetenost, obratite se svom liječniku. To može biti znak oštećenja krvnih žila koje se zove trombotska mikroangiopatija (TMA).

Liječnik će redovito kontrolirati Vaše zdravstveno stanje kako bi provjerio ima li SPRYCEL željeni učinak. Tijekom uzimanja lijeka SPRYCEL Vi ili Vaše dijete redovito ćete obavljati i krvne pretrage.

Djeca i adolescenti

Nemojte dati ovaj lijek djeci mlađoj od godinu dana.

Pažljivo će se pratiti rast i razvoj kostiju djece koja uzimaju SPRYCEL.

Drugi lijekovi i SPRYCEL

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

SPRYCEL se uglavnom razgrađuje u jetri. Određeni lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka SPRYCEL ako se uzimaju istodobno.

Sljedeći se lijekovi ne smiju uzimati zajedno s lijekom SPRYCEL:

- ketokonazol, itraconazol - to su **lijekovi protiv gljivica**
- eritromicin, klaritromicin, telitromicin - to su **antibiotici**
- ritonavir - to je **antivirusni lijek**
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital - koriste se za liječenje **epilepsije**
- rifampicin - koristi se u liječenju **tuberkuloze**
- famotidin, omeprazol - to su lijekovi koji **blokiraju kiselinu u želucu**
- gospina trava - biljni pripravak koji se izdaje bez liječničkog recepta i koristi se u liječenju **depresije** i drugih bolesti (biljka poznata i pod imenom *Hypericum perforatum*)

Ne uzimajte lijekove koji neutraliziraju kiselinu u želucu (**antacidi** poput aluminijevog hidroksida ili magnezijevog hidroksida) **2 sata prije ili 2 sata poslije uzimanja lijeka SPRYCEL.**

Ako uzimate **lijekove za razrjeđivanje krvi** ili sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka, **obavijestite o tome liječnika.**

SPRYCEL s hranom i pićem

SPRYCEL se ne smije uzimati s grejpom niti sokom od grejpa.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili biste mogli biti trudni, **odmah o tome obavijestite liječnika. SPRYCEL se ne smije uzimati tijekom trudnoće** osim ako to nije jasno neophodno. Liječnik će Vas obavijestiti o mogućim rizicima uzimanja lijeka SPRYCEL tijekom trudnoće.

Muškarcima i ženama koji uzimaju SPRYCEL savjetuje se da tijekom liječenja koriste djelotvornu kontracepciju.

Ako dojite, obavijestite o tome liječnika. Morate prestati dojit dok uzimate SPRYCEL.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budite osobito oprezni pri vožnji ili radu na strojevima u slučaju da dobijete nuspojave poput omaglice ili zamućenog vida.

SPRYCEL sadrži saharozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Sadrži 0,29 g saharoze po ml oralne suspenzije. O tome treba voditi računa u bolesnika sa šećernom bolešću. Može štetiti zubima.

SPRYCEL sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 2,1 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po ml SPRYCEL oralne suspenzije. Pri najvećoj dnevnoj dozi od 16 ml oralne suspenzije, to odgovara 1,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

SPRYCEL sadrži benzoatnu kiselinu i natrijev benzoat

SPRYCEL sadrži 0,25 mg benzoatne kiseline u jednom ml oralne suspenzije i 0,25 mg natrijeva benzoata u jednom ml oralne suspenzije.

Benzoatna kiselina/sol benzoatne kiseline može povećati učestalost žutice (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

SPRYCEL sadrži benzilni alkohol

SPRYCEL sadrži 0,017 mg benzilnog alkohola u jednom ml oralne suspenzije.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Ne preporučuje se primjena lijeka SPRYCEL tijekom trudnoće. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet ako ste trudni ili dojite. Naime, u tijelu se mogu nakupiti velike količine benzilnog alkohola i uzrokovati nuspojave (što se naziva "metaboličkom acidozom").

Pitajte svoj liječnika ili ljekarnika za savjet ako imate jetrenu ili bubrežnu bolest. Naime, u tijelu se mogu nakupiti velike količine benzilnog alkohola i uzrokovati nuspojave (što se naziva "metaboličkom acidozom").

SPRYCEL sadrži sumporov dioksid (E220)

Rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

3. Kako uzimati SPRYCEL

SPRYCEL će propisati samo liječnik s iskustvom u liječenju leukemije. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

SPRYCEL oralna suspenzija uzima se jedanput dnevno. Liječnik će odrediti pravu dozu za Vas na temelju Vaše tjelesne težine. Početna doza lijeka SPRYCEL izračunava se na temelju tjelesne težine kako je prikazano u nastavku:

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza, ml (mg)
od 5 do manje od 10 kg	4 ml (40 mg)
od 10 do manje od 20 kg	6 ml (60 mg)
od 20 do manje od 30 kg	9 ml (90 mg)
od 30 do manje od 45 kg	10,5 ml (105 mg)
najmanje 45 kg	12 ml (120 mg)

SPRYCEL je dostupan i u obliku tableta za primjenu u odraslih i djece u dobi od najmanje godinu dana koja teže više od 10 kg. Prašak za oralnu suspenziju treba primijeniti u bolesnika koji teže manje od 10 kg i koji ne mogu gutati tablete. Možda će trebati promijeniti dozu lijeka pri prelasku s jednog oblika lijeka na drugi (tj. tablete i prašak za oralnu suspenziju), stoga nemojte prelaziti s jednog oblika na drugi. Vaš će liječnik odrediti odgovarajući oblik lijeka i dozu na temelju Vaše tjelesne težine, bilo kakvih nuspojava i odgovora na liječenje.

Nema preporuke za doziranje lijeka SPRYCEL u djece mlađe od godinu dana.

Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može preporučiti višu ili nižu dozu ili čak nakratko prekinuti liječenje.

Kako uzimati SPRYCEL

Prije nego što Vam izda lijek, Vaš će ljekarnik ili kvalificirani zdravstveni radnik pripremiti (pomiješati) SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju tako da dobije SPRYCEL oralnu suspenziju.

SPRYCEL treba uzimati svaki dan u isto vrijeme. SPRYCEL se može uzimati uz obrok ili bez njega. SPRYCEL oralna suspenzija može se pomiješati s mlijekom, jogurtom ili bistrim/gustim sokom od jabuke.

Pogledajte "Upute za primjenu bolesniku" na kraju upute o lijeku za informacije o tome kako primijeniti dozu SPRYCEL oralne suspenzije.

Posebne upute za rukovanje lijekom SPRYCEL

Osobe koje dolaze u kontakt s lijekom SPRYCEL, a nisu bolesnici moraju koristiti rukavice. Trudnice i dojilje trebaju izbjegavati izlaganje SPRYCEL prašku za oralnu suspenziju.

Koliko dugo uzimati SPRYCEL

SPRYCEL uzimajte svakodnevno sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. Uzimajte SPRYCEL onoliko dugo koliko je propisano.

Ako uzmete više lijeka SPRYCEL nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše lijeka SPRYCEL **odmah** se javite liječniku. Možda će Vam biti potrebna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti SPRYCEL

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu prema rasporedu u uobičajeno vrijeme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakog.

Sljedeće mogu biti znakovi ozbiljnih nuspojava:

- Bol u prsištu, otežano disanje, kašljanje i nesvjestica
- **Neočekivano krvarenje ili modrice**, a da se niste ozlijedili
- Krv u povraćenom sadržaju, stolici ili mokraći ili crna stolica
- **Znakovi infekcije** poput vrućice i jake zimice
- Vrućica, upala usta ili grla, pojava mjehurića ili ljuštenje kože i/ili sluznica

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite nešto od gore navedenog.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- **Infekcije** (uključujući bakterijske, virusne i gljivične)
- **Srce i pluća:** nedostatak zraka
- **Probavni problemi:** proljev, loše osjećanje (mučnina, povraćanje)
- **Koža, kosa, oko, općenito:** kožni osip, vrućica, oticanje lica, šaka i stopala, glavobolja, osjećaj umora ili slabosti, krvarenje
- **Bol:** bol u mišićima (tijekom liječenja ili nakon njegova prekida), bol u trbuhu
- **Pretrage mogu pokazati:** snižen broj krvnih pločica, snižen broj bijelih krvnih stanica (neutropenija), anemija, tekućina oko pluća

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- **Infekcije:** upala pluća, infekcija virusom herpesa (uključujući citomegalovirus - CMV), infekcija gornjih dišnih putova, ozbiljne infekcije krvi ili tkiva (uključujući manje česte slučajeve sa smrtnim ishodom)

- **Srce i pluća:** palpitacije (jako lupanje srca), nepravilni otkucaji srca, zastojno zatajenje srca, oslabljen srčani mišić, visoki krvni tlak, povišen krvni tlak u plućima, kašalj
- **Probavni problemi:** poremećaj apetita, poremećaj osjeta okusa, nadutost ili nadimanje trbuha, upala debelog crijeva, zatvor, žgaravica, vrijed u ustima, povećanje tjelesne težine, gubitak tjelesne težine, gastritis
- **Koža, kosa, oko, općenito:** trnci u koži, svrbež, suha koža, akne, upalne promjene na koži, neprekidni šum u ušima, gubitak kose, obilno znojenje, poremećaji vida (uključujući zamagljen vid i poremećaj vida), suhoća oka, modrice, depresija, nesanica, naleti crvenila, omaglica, nagnječenja (modrice), anoreksija, pospanost, generalizirani edem
- **Bol:** bol u zglobovima, slabost mišića, bol u prsištu, bol u šakama i stopalima, zimica, ukočenost mišića i zglobova, spazam mišića
- **Pretrage mogu pokazati:** tekućina oko srca, tekućina u plućima, aritmija (poremećaj srčanog ritma), febrilna neutropenija, krvarenje u probavni sustav, velika koncentracija mokraćne kiseline u krvi

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- **Srce i pluća:** srčani udar (uključujući smrtni ishod), upala srčane ovojnice, nepravilni otkucaji srca, bol u prsima zbog smanjene opskrbe srca krvlju (angina), snižen krvni tlak, suženje dišnih putova koje može izazvati poteškoće s disanjem, astma, povišen krvni tlak u plućnim arterijama (krvnim žilama pluća)
- **Probavni problemi:** upala gušterače, peptički ulkus, upala jednjaka, otečen trbuh, rascjep kože na analnom kanalu, poteškoće pri gutanju, upala žučnog mjehura, začepljenje žučnih kanala, gastroezofagealni refluks (stanje kod kojega se želučana kiselina i sadržaj želuca vraćaju u grlo)
- **Koža, kosa, oko, općenito:** alergijska reakcija, uključujući blage, crvene kvržice na koži (erythema nodosum), anksioznost, zbunjenost, promjene raspoloženja, smanjenje seksualnog nagona, malaksalost, tremor, upala oka koja uzrokuje crvenilo ili bol, kožna bolest karakterizirana mekim, crvenim, dobro definiranim mrljama s iznenadnim nastupom vrućice i povišenjem bijelih krvnih stanica (neutrofilna dermatitoza), gubitak sluha, osjetljivost na svjetlo, oštećenje vida, pojačano suženje oka, poremećaj u boji kože, upala potkožnog masnog tkiva, ulkus kože, plikovi na koži, poremećaj noktiju, poremećaj kose, poremećaj ruku-nogu, zatajenje bubrega, učestalo mokrenje, povećanje grudi u muškaraca, poremećaj mjesečnice, opća slabost i nelagoda, smanjena funkcija štitnjače, gubitak ravnoteže u hodu, osteonekroza (bolest kod koje je smanjen dotok krvi u kosti, što može uzrokovati gubitak i odumiranje kosti), artritis, oticanje kože na bilo kojem dijelu tijela
- **Bol:** upala vena koja može uzrokovati crvenilo, osjetljivost i oteklinu, upala tetiva
- **Mozak:** gubitak pamćenja
- **Pretrage mogu pokazati:** abnormalni rezultati krvnih pretraga i moguća oslabljena funkcija bubrega uzrokovana otpadnim proizvodima od umirućeg tumora (sindrom lize tumora), niske razine albumina u krvi, niske razine limfocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u krvi, visoke razine kolesterola u krvi, otečene limfne žlijezde, krvarenje u mozgu, nepravilna električna aktivnost srca, prošireno srce, upala jetre, proteini u urinu, povećana kreatin fosfokinaza (enzim koji se većinom nalazi u srcu, mozgu i skeletnim mišićima), povišene razine troponina (enzima koji se pretežno nalazi u srcu i mišićima kostura), povišene razine gama-glutamyltransferaze (enzima koji se pretežno nalazi u jetri), tekućina mliječnog izgleda oko pluća (hilotoraks)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- **Srce i pluća:** povećanje desne klijetke u srcu, upala srčanog mišića, skupina stanja koja proizlaze iz blokade opskrbe srčanog mišića krvlju (akutni koronarni sindrom), srčani zastoj (prekid protoka krvi iz srca), bolest koronarnih (srčanih) arterija, upala tkiva koje obavija srce i pluća, krvni ugrušci, krvni ugrušci u plućima
- **Probavni problemi:** gubitak vitalnih hranjivih tvari kao što su proteini iz probavnog trakta, začepljenje crijeva, analna fistula (abnormalan otvor koji vodi od anusa do kože oko anusa), poremećaj funkcije bubrega, šećerna bolest
- **Koža, kosa, oko, općenito:** grčevi, upala optičkog živca koja može izazvati potpuni ili djelomični gubitak vida, plavo ljubičaste mrlje na koži, neuobičajeno pojačana funkcija štitnjače, upala štitnjače, ataksija (stanje povezano s nedostatkom mišićne koordinacije), poteškoće pri hodanju, spontani pobačaj, upala krvnih žila u koži, kožna fibroza

- **Mozak:** moždani udar, privremena epizoda poremećaja neurološke funkcije uzrokovana gubitkom krvi, paraliza živca lica, demencija
- **Imunološki sustav:** teška alergijska reakcija
- **Mišićno-koštani sustav i vezivno tkivo:** zakašnjelo srastanje zaobljenih dijelova koji tvore zglobove (epifize); sporiji rast ili zastoj u rastu

Ostale prijavljene nuspojave čija učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) uključuju:

- upalu pluća
- krvarenje u želucu ili crijevima koje može dovesti do smrti
- ponovnu pojavu (ponovnu aktivaciju) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre)
- reakciju s vrućicom, mjehurićima na koži i ulceracijom sluznica
- bolesti bubrega sa simptomima koji uključuju edeme i odstupanja u rezultateima laboratorijskih testova kao što su proteini u urinu i niska razina proteina u krvi
- oštećenje krvnih žila koje se zove trombotska mikroangiopatija (TMA), uključujući smanjen broj crvenih krvnih stanica, smanjen broj krvnih pločica i stvaranje krvnih ugrušaka

Liječnik će Vas pregledavati tijekom trajanja liječenja na navedene nuspojave.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati SPRYCEL

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prašak

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Nakon rekonstitucije:

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Baciti svu neupotrijebljenu suspenziju 60 dana nakon pripreme za primjenu.

Pripremljena oralna suspenzija pomiješana s mlijekom, jogurtom ili bistrim/gustim sokom od jabuke može se čuvati na temperaturi od 25°C ili nižoj tijekom najviše sat vremena.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SPRYCEL sadrži

- Djelatna tvar je dasatinib. Jedna boca praška za oralnu suspenziju sadrži 990 mg dasatiniba (u obliku hidrata). Nakon pripreme jedna boca sadrži 99 ml oralne suspenzije. Jedan ml oralne suspenzije sadrži 10 mg dasatiniba (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su: saharoza, karmelozanatrij, simetikon emulzija (sastoji se od simetikona, polietilenglikolsorbitantristearata, polietoksilatstearata, glicerida, metilceluloze, ksantanske gume, benzoatne kiseline, sorbatne kiseline i sumporne kiseline), tartaratna kiselina, bezvodni

trinatrijev citrat, natrijev benzoat (E211), hidrofobni koloidni silicijev dioksid, aroma miješanog bobičastog voća (koja sadrži benzilni alkohol i sumporov dioksid) (vidjeti dio 2. "Što morate znati prije nego počnete uzimati SPRYCEL").

Kako SPRYCEL izgleda i sadržaj pakiranja

SPRYCEL dolazi kao bijeli do bjelkasti prašak za oralnu suspenziju koji nakon miješanja s vodom tvori bijelu do žutu neprozirnu suspenziju.

Jedna plastična boca od 120 ml (sa zatvaračem sigurnim za djecu) sadrži 33 g praška za oralnu suspenziju.

Nakon rekonstitucije boca sadrži 99 ml oralne suspenzije, od čega je 90 ml predviđeno za doziranje i primjenu.

Svako pakiranje sadrži nastavak za bocu i dozirnu štrcaljku za usta od 12 ml u zatvorenoj plastičnoj vrećici.

Jedna kutija sadrži jednu bocu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.emea.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Upute za primjenu bolesniku

Ove upute pokazuju kako dati dozu SPRYCEL oralne suspenzije bolesniku. Nakon što Vaš ljekarnik ili kvalificirani zdravstveni radnik pripremi oralnu suspenziju za primjenu, ona se smije primijeniti samo štrcaljkom za usta koja dolazi u svakom pakiranju lijeka. Liječnik će odrediti pravu dozu na temelju dobi i tjelesne težine. Obavezno s razumijevanjem pročitajte ove upute prije nego što primijenite oralnu suspenziju.

Što morate znati prije nego što primijenite ovaj lijek

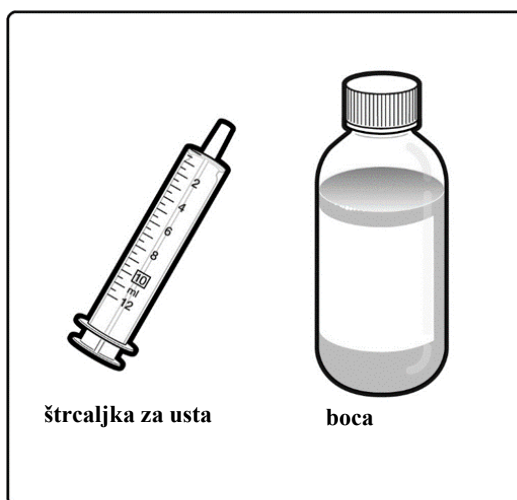
- SPRYCEL oralna suspenzija može se uzeti na pun ili prazan želudac.
- Operite ruke prije i nakon svake primjene.
- Čuvajte pripremljenu oralnu suspenziju u hladnjaku (2°C - 8°C). Nemojte je zamrzavati.
- Provjerite kolika je ukupna propisana doza i odredite broj mililitara (ml) koji morate primijeniti.
- Ako je potrebna količina veća od 11 ml, mora se podijeliti na 2 doze, kako je navedeno u nastavku:

Kako podijeliti dozu koja je veća od 11 ml

Ukupna propisana doza (ml)	Prva doza (ml)	Druga doza (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Prije nego što pripremite dozu SPRYCEL oralne suspenzije za primjenu bolesniku, pripremite sljedeći pribor:

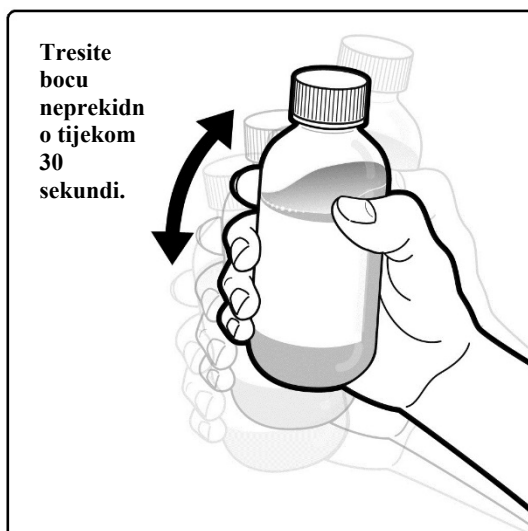
- papirnati ručnik
- 1 bocu SPRYCEL oralne suspenzije koja sadrži bijelu do žutu neprozirnu suspenziju
- štrcaljku za usta volumena 12 ml koja dolazi s bocom
- malu posudu napunjenu vodom za ispiranje štrcaljke



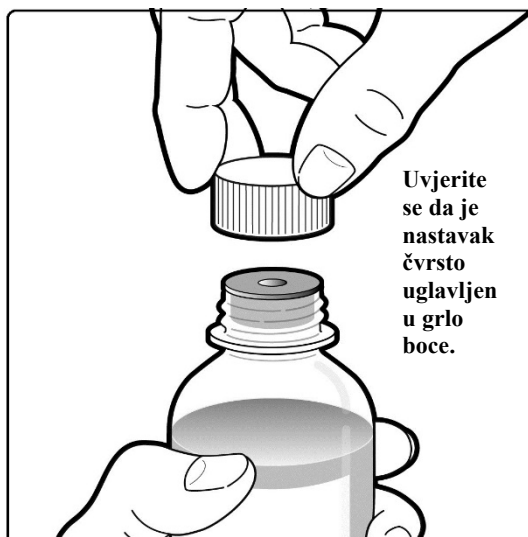
Pažljivo pripremite SPRYCEL oralnu suspenziju za primjenu, odmjerite dozu i napunite štrcaljku na sljedeći način:

1. Snažno tresite zatvorenu bocu 30 sekundi da biste promiješali SPRYCEL oralnu suspenziju.

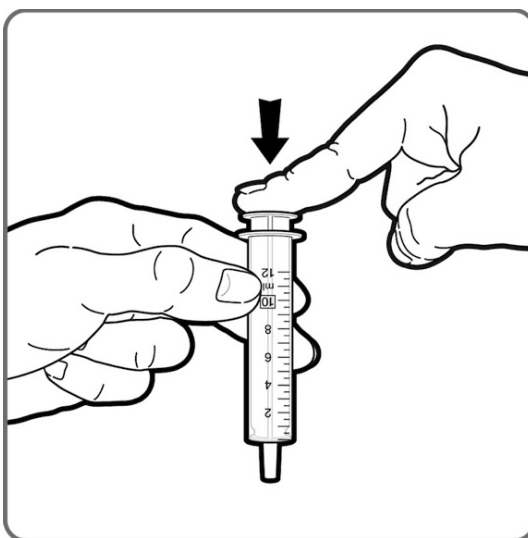
- Dobro je protresite prije svake primjene.



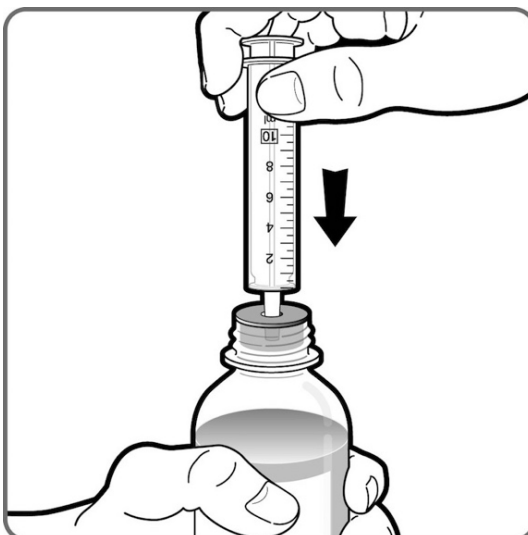
2. Skinite zatvarač s boce. Provjerite je li nastavak na boci namijenjen za uvođenje štrcaljke čvrsto uglavljen u grlo boce.



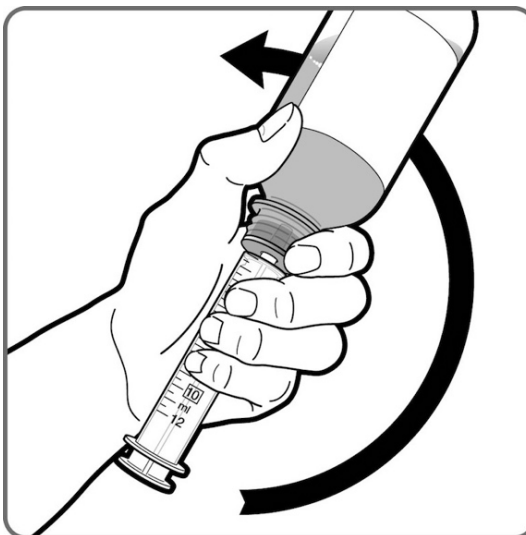
3. Prije nego što počnete, pogledajte mjerne oznake na bočnoj strani štrcaljke da vidite koliko je morate napuniti. Imajte na umu da se oznake na štrcaljki odnose na mililitre (ml). Pronađite oznaku koja odgovara dozi koju Vam je propisao liječnik. Prije svake primjene provjerite je li klip štrcaljke gurnut sve do kraja tijela štrcaljke.



4. Postavite bocu uspravno i gurnite vrh štrcaljke čvrsto u nastavak za bocu.

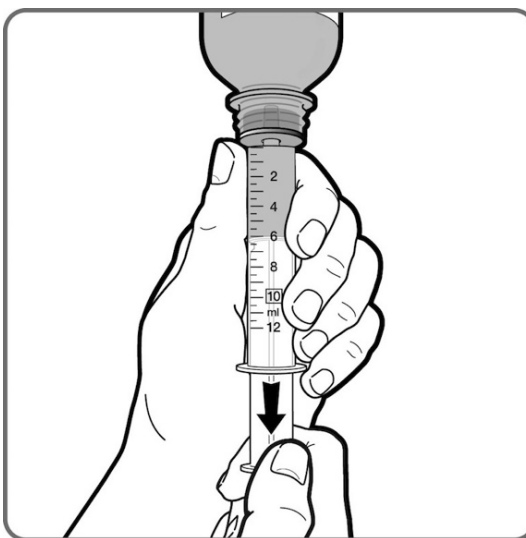


5. Držeći vrh štrcaljke čvrsto u boci, preokrenite bocu i štrcaljku.

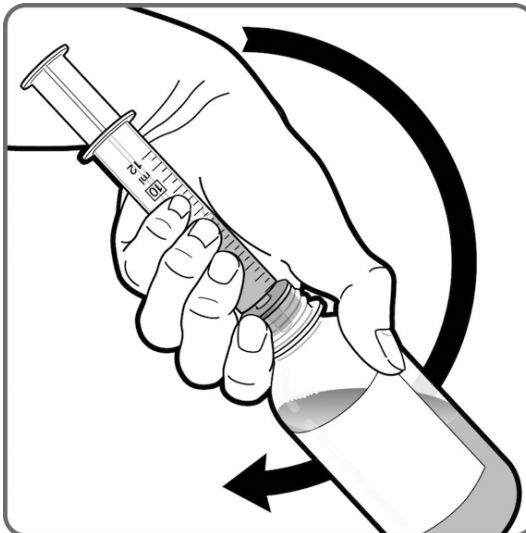


6. Polako izvucite propisanu količinu SPRYCEL oralne suspenzije povlačenjem klipa štrcaljke do oznake koja označava propisanu dozu.

- Držite klip kako se ne bi pomicao. Može se stvoriti vakuum koji će povlačiti klip natrag u tijelo štrcaljke.
- Ako ne možete napuniti štrcaljku sadržajem jedne boce, uzmite drugu bocu i izvucite još onoliko lijeka koliko Vam je potrebno za punu propisanu dozu. Obavezno protresite drugu bocu prije uporabe.



7. Držeći vrh štrcaljke čvrsto u boci, ponovno preokrenite bocu i štrcaljku.



8. Izvucite štrcaljku iz boce, pazeći da pritom ne pritisnete klip.



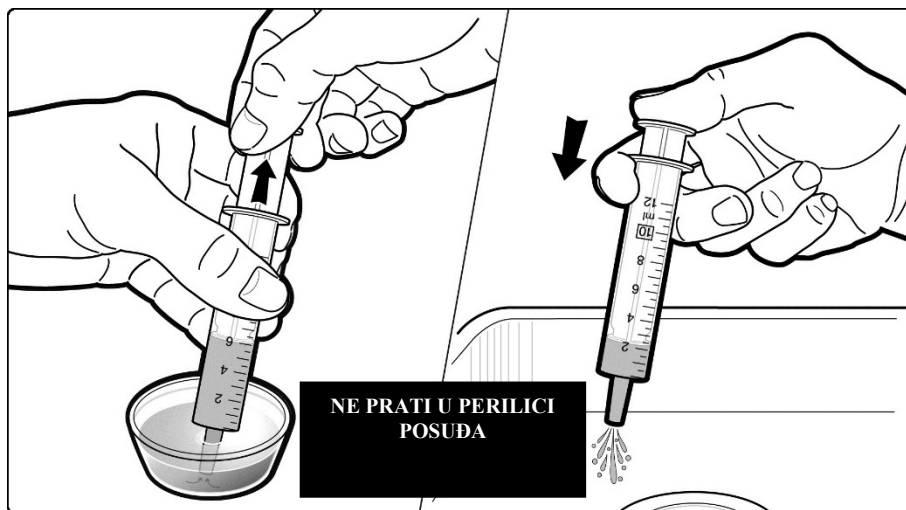
9. Dok je bolesnik u uspravnom položaju, stavite mu vrh štrcaljke između ruba usta i jezika. Polako pritisnite klip do kraja, sve dok ne primijenite cijelu dozu.

- Provjerite je li bolesnik progutao cijelu dozu.
- Ako za primjenu cijele propisane količine lijeka treba primijeniti još jednu dozu, ponovite korake 3 - 10.
- Vratite zatvarač na bocu i čvrsto je zatvorite. Čuvajte je u uspravnom položaju.



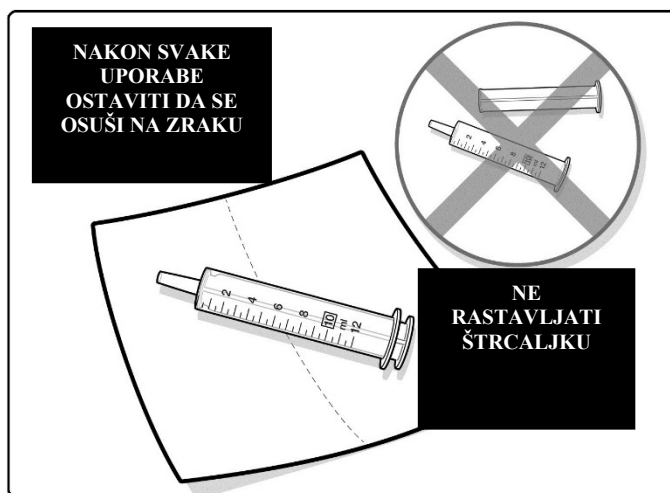
10. Nakon svake uporabe isperite vanjski i unutarnji dio štrcaljke vodom i ostavite da se osuši na zraku, kako biste je pripremili za ponovnu uporabu sljedeći dan.

- **Nemojte je prati u perilici posuđa.**



- **Nemojte rastavljati štrcaljku, da je ne biste oštetili.**

11. Pogledajte uputu o lijeku (dio 5. 'Kako čuvati SPRYCEL') za upute o zbrinjavanju neupotrijebljenog lijeka, štrcaljke i boce.



Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako pripremiti ili primijeniti dozu SPRYCEL oralne suspenzije, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za pripremu praška za oralnu suspenziju

SPRYCEL prašak za oralnu suspenziju treba rekonstituirati na sljedeći način:

Napomena: Ako morate rekonstituirati sadržaj više od jedne boce, rekonstituirajte jednu po jednu bocu.

Operite ruke prije nego što započnete s rekonstitucijom. Rekonstituciju treba provesti na čistoj površini.

1. korak: Nježno lupnite dno svake boce (koja sadrži 33 g SPRYCEL praška za oralnu suspenziju) da bi se prašak rastresao. Skinite zatvarač siguran za djecu i zaštitnu foliju. Dodajte 77,0 ml pročišćene vode u bocu (odjednom) i čvrsto je zatvorite zatvaračem.

2. korak: Odmah preokrenite bocu i snažno je tresite tijekom najmanje 60 sekundi kako biste dobili jednoliku suspenziju. Ako u boci i dalje ima vidljivih grudica, nastavite je tresti sve dok one ne nestanu. Takvom se rekonstitucijom dobiva 90 ml (volumen koji se može primijeniti) SPRYCEL oralne suspenzije koncentracije 10 mg/ml.

3. korak: Skinite zatvarač, gurnite nastavak za bocu u grlo boce i čvrsto je zatvorite zatvaračem sigurnim za djecu.

4. korak: Zapišite datum isteka roka valjanosti rekonstituirane oralne suspenzije na naljepnicu boce (datum isteka roka valjanosti rekonstituirane oralne suspenzije je 60 dana od datuma rekonstitucije).

5. korak: Bocu s umetnutim nastavkom, uputom o lijeku i štrcaljkom za peroralnu primjenu stavite u originalno pakiranje i dajte bolesniku ili njegovatelju. Podsjetite bolesnika ili njegovatelja da mora snažno protresti bocu prije svake primjene.