

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 20 mg filmdoboz
SPRYCEL 50 mg filmdoboz
SPRYCEL 70 mg filmdoboz
SPRYCEL 80 mg filmdoboz
SPRYCEL 100 mg filmdoboz
SPRYCEL 140 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

SPRYCEL 20 mg filmdoboz

20 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában) filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag:

27 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmdobozként.

SPRYCEL 50 mg filmdoboz

50 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában) filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag:

67,5 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmdobozként.

SPRYCEL 70 mg filmdoboz

70 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában) filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag:

94,5 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmdobozként.

SPRYCEL 80 mg filmdoboz

80 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában) filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag:

108 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmdobozként.

SPRYCEL 100 mg filmdoboz

100 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában) filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag:

135,0 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmdobozként.

SPRYCEL 140 mg filmdoboz

140 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában) filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag:

189 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletta).

SPRYCEL 20 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, mindkét oldalán domború, kerek filmtabletta, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „527” mélynyomással.

SPRYCEL 50 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, mindkét oldalán domború, ovális filmtabletta, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „528” mélynyomással.

SPRYCEL 70 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, mindkét oldalán domború, kerek filmtabletta, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „524” mélynyomással.

SPRYCEL 80 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, mindkét oldalán domború, háromszög alakú filmtabletta, egyik oldalán „BMS 80”, a másik oldalán „855” mélynyomással.

SPRYCEL 100 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, mindkét oldalán domború, ovális filmtabletta, egyik oldalán „BMS 100”, a másik oldalán „852” mélynyomással.

SPRYCEL 140 mg filmtabletta

Fehér vagy csaknem fehér, mindkét oldalán domború, kerek filmtabletta, egyik oldalán „BMS 140”, a másik oldalán „857” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A SPRYCEL felnőtt betegek kezelésére javallott:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia-kromoszóma-pozitív (Ph+), krónikus fázisban levő, krónikus myeloid leukaemia (CML) esetén,
- krónikus, akcelerált vagy blasztos fázisú CML esetén olyan betegeknél, akik az előzetes terápiával szemben rezisztensnek bizonyultak vagy azt nem tolerálták, beleértve az imatinib-kezelést is,
- Ph+ akut lymphoblastos leukaemia (ALL) és lymphoblastos CML esetén, olyan betegeknél, akik az előzetes terápiával szemben rezisztensnek bizonyultak vagy azt nem tolerálták.

A SPRYCEL gyermekgyógyászati betegek kezelésére javallott:

- újonnan diagnosztizált, krónikus fázisban levő Ph+ CML (Ph+ CML-CP) esetén, vagy olyan Ph+ CML-CP-ben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége a korábbi terápiával szemben rezisztens volt vagy a kezelést nem tolerálták, beleértve az imatinibet is,
- újonnan diagnosztizált Ph+ ALL esetén, kemoterápiával kombinálva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a leukaemia diagnózisában és kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Felnőtt betegek

A dasatinib ajánlott kezdeti dózisa CML krónikus fázisában naponta egyszer 100 mg.

Az ajánlott kezdeti dózis akcelerált, myeloid vagy lymphoid blastos fázisú (előrehaladott fázis) CML-ben vagy Ph+ ALL-ban naponta egyszer 140 mg (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők (Ph+ CML-CP és Ph+ ALL)

A gyermekeknek és serdülőknek történő adagolás a testtömeg alapján történik (lásd 1. táblázat). A dasatinibet szájon át adják, naponta egyszer, SPRYCEL filmtabletta vagy SPRYCEL por belsőleges

szuszpenzióhoz gyógyszerformában (lásd a SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz Alkalmazási előírását). A dózist a testtömeg változása alapján 3 havonta, vagy ha az szükséges, még gyakrabban újra kell számítani. A tabletta 10 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél nem javasolt. Ezeknél a betegeknél a belsőleges szuszpenzióhoz való port kell alkalmazni. A dózis emelése vagy csökkentése a beteg válasza és a tolerálhatóság alapján javasolt. A SPRYCEL-kezeléssel az 1 évesnél fiatalabb betegeknél nincs tapasztalat.

A SPRYCEL filmtabletta és a SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz nem bioekvivalens. Azoknál a betegeknél, akik képesek lenyelni a tablettákat, és akik át akarnak térni a SPRYCEL belsőleges szuszpenzióhoz való porról a SPRYCEL tablettára, vagy akik nem tudják a tablettát lenyelni és át akarnak térni a tablettáról a belsőleges szuszpenzióra, ezt meg lehet tenni, feltéve, hogy követik az adott gyógyszerforma megfelelő adagolási ajánlásait.

A SPRYCEL tabletta gyermekgyógyászati betegeknél javasolt kezdő napi adagját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A SPRYCEL tabletta adagolása a Ph+ CML-CP-ben vagy Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél

Testtömeg (kg) ^a	Napi adag (mg)
10 — kevesebb mint 20 kg	40 mg
20 — kevesebb mint 30 kg	60 mg
30 — kevesebb mint 45 kg	70 mg
legalább 45 kg	100 mg

^aA tabletta a 10 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél nem javasolt. Ezeknél a betegeknél a por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformát kell alkalmazni.

A kezelés időtartama

A klinikai vizsgálatok során a SPRYCEL-kezelést Ph+ CML-CP-ben, akcelerált, myeloid vagy lymphoid blastos fázisú (előrehaladott stádiumú) CML-ban vagy Ph+ ALL-ban szenvedő felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél addig folytatták, amíg a betegség nem progrediált, vagy amikor a beteg már nem tolerálta a kezelést. A kezelés leállításának a betegség hosszú távú kimenetelére gyakorolt hatását nem vizsgálták a citogenetikai vagy molekuláris válasz elérése után [beleértve a teljes citogenetikai választ (CCyR), a jelentős molekuláris választ (MMR) és a mély molekuláris választ jelentő (4,5 log) MR4,5-öt is].

A klinikai vizsgálatok során a SPRYCEL-kezelést Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél folyamatosan, egymást követő kemoterápiás fő kezelési blokkokhoz adva alkalmazták maximum két éves időtartamban. A későbbi összejt-transzplantációban részesülő betegeknél a SPRYCEL a transzplantációt követően még további egy éven keresztül adható.

A megfelelő adag eléréséhez a SPRYCEL filmtabletta 20 mg-os, 50 mg-os, 70 mg-os, 80 mg-os, 100 mg-os és 140 mg-os hatáserősségben és por belsőleges szuszpenzióhoz (10 mg/ml szuszpenzió a feloldáskor) gyógyszerformában kerül forgalomba. A dózis emelése vagy csökkentése a beteg válasza és tolerabilitása alapján javasolt.

Dózisemelés

A klinikai vizsgálatok során a CML-es vagy a Ph+ ALL-es felnőtt betegek ajánlott kezdeti dózist naponta egyszer 140 mg-ra (CML krónikus fázisában) vagy naponta egyszer 180 mg-ra emelhették (előrehaladott CML fázisában vagy Ph+ ALL-ban) azoknál a betegeknél, akiknél a javallott kezdő adagolás mellett nem sikerült haematológiai vagy citogenetikai választ elérni.

Az alábbi, 2. táblázatban bemutatott dóziseszkáláció javasolt azoknál a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, akik az érvényben lévő terápiás ajánlások által javasolt időpontban nem érnek el haematológiai, citogenetikai és molekuláris válaszreakciót, és tolerálják a kezelést.

2. táblázat: Dóziseszkaláció a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél

	Dózis (napi maximális dózis)	
	Kezdő dózis	Megemelt dózis
Tabletta	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

A Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt a dóziseszkaláció, mert ezeknek a betegeknél a SPRYCEL-t kemoterápiával kombinálva adják.

Dózismódosítás mellékhatások felléptekor

Myelosuppressio

A klinikai vizsgálatok során a myelosuppressiót a vizsgált szer adagolásának átmeneti felfüggesztésével, a dózis csökkentésével vagy a terápia megszakításával kezelték. Szükség esetén thrombocytá, vagy vörösvértest transzfúziót alkalmaztak. Haemopoetikus növekedési faktort alkalmaztak rezisztens myelosuppressio esetén.

A felnőtteknél alkalmazandó dózismódosításokra vonatkozó irányelveket a 3. táblázat, míg a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél alkalmazandó irányelveket a 4. táblázat foglalja össze. A Ph+ ALL-ban szenvedő, kemoterápiával kombinált kezelésben részesülő gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó irányelveket a táblázatok alatti különálló bekezdések tartalmazzák.

3. táblázat: Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén felnőtteknél

CML krónikus fázisa felnőtteknél (kezdő dózis 100 mg naponta egyszer)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám < $50 \times 10^9/l$	1 A kezelés az alábbi értékek eléréséig felfüggesztendő: ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 A kezelést az eredeti kezdő dózissal kell folytatni. 3 Ha a thrombocytaszám < $25 \times 10^9/l$ és/vagy az ANC visszatérően < $0,5 \times 10^9/l$ több mint 7 napon át, az 1. lépés megismétlendő, és a kezelést 80 mg-os csökkentett dózissal kell folytatni naponta egyszer, a második epizód esetén. A harmadik epizód esetén a dózist tovább kell csökkenteni naponta egyszer 50 mg-ra (újonnan diagnosztizált betegeknél) vagy a kezelést fel kell függeszteni (olyan betegeknél, akik az előzetes terápiával szemben rezisztensnek bizonyultak vagy azt nem tolerálták, beleértve az imatinib-kezelést is).
CML akcelerált vagy blasztos fázisa és Ph+ ALL felnőtteknél (kezdő dózis 140 mg naponta egyszer)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám < $10 \times 10^9/l$	1 Ellenőrzendő, hogy a cytopenia kialakulása összefügg-e a leukaemiával (csontvelő aspirátummal vagy biopsziával). 2 Ha a cytopenia nincs összefüggésben a leukaemiával, a kezelést az alábbi értékek eléréséig fel kell függeszteni: ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ és a kezelést az eredeti kezdő dózissal kell folytatni. 3 Ismételten fellépő cytopenia esetén az 1. lépés megismétlendő, és a kezelést napi egyszer 100 mg-ra (a második epizód jelentkezésekor) vagy napi egyszer 80 mg-ra (a harmadik epizód jelentkezésekor) csökkentett dózissal kell folytatni. 4 Ha a cytopenia kialakulása összefüggésbe hozható a leukaemiával, megfontolandó a dózis napi egyszer 180 mg-ra történő emelése.

ANC: abszolút neutrophilsejt-szám (*absolute neutrophil count*)

4. táblázat: Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél

	Dózis (napi maximális adag)		
	Eredeti kezdő dózis	Első szintű dóziscsökkentés	Második szintű dóziscsökkentés
1. Ha a cytopenia 3 hétnél hosszabb ideig áll fenn, ellenőrizze, hogy a cytopenia összefügg-e a leukaemiával (csontvelő aspiráció vagy biopszia).	Tabletta	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
2. Ha a cytopenia nincs összefüggésben a leukaemiával, a kezelést az alábbi értékek eléréséig fel kell függeszteni: ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/l$ és a kezelést az eredeti kezdő dózissal vagy csökkentett dózissal kell folytatni.			*
3. Ha a cytopenia visszatér, ismételje meg a csontvelő-aspirációt/biopsziát, és kezdje el újra a kezelést csökkentett dózissal.			

ANC: abszolút neutrophilsejt-szám (*absolute neutrophil count*)

* alacsonyabb tablettadózis nem áll rendelkezésre

A Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, ha a ≥ 3 . fokozatú neutropenia vagy thrombocytopenia a teljes haematológiai válasz (CHR) alatt visszatér, a SPRYCEL adását meg kell szakítani, és a későbbiekben egy csökkentett dózissal újra el lehet kezdeni. Közepes fokozatú cytopenia és a betegségre adott válasz esetén az átmeneti dóziscsökkentéseket szükség szerint kell elvégezni.

A Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, 1-estől 4-es fokozatig terjedő haematológiai toxicitás előfordulása esetén a dózismódosítás nem javasolt. Ha a neutropenia és/vagy thrombocytopenia következtében több mint 14 nappal késleltetni kell a következő kezelési blokkot, a SPRYCEL-kezelést fel kell függeszteni és a következő kezelési blokk elkezdésekor kell újraindítani ugyanannak a dózissal az alkalmazásával. Ha a neutropenia és/vagy thrombocytopenia továbbra is fennáll, és a következő kezelési blokkot további 7 nappal késleltetni kell, csontvelővizsgálatot kell végezni a cellularitás és a blast arány meghatározása érdekében. Ha a csontvelő cellularitása $<10\%$, a SPRYCEL-kezelést fel kell függeszteni, amíg az ANC $>500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), amely érték elérésekor a kezelést teljes dózisban újra lehet kezdeni. Ha a csontvelő cellularitása $>10\%$, meg lehet fontolni a SPRYCEL-kezelés újraindítását.

Nem haematológiai mellékhatások

Amennyiben a dasatinib közepesen súlyos, 2. fokozatú, nem haematológiai mellékhatást vált ki, a kezelést annak megszűntéig vagy a kiindulási állapotra való visszatérésig fel kell függeszteni. Ha a mellékhatás először fordul elő, a kezelést ugyanazzal a dózissal kell folytatni, ha visszatérő mellékhatásról van szó, a kezelést csökkentett adaggal kell újra indítani. Amennyiben a dasatinib súlyos, 3. vagy 4. fokozatú nem haematológiai mellékhatást vált ki, a kezelést annak megszűntéig fel kell függeszteni. Ezt követően folytatni lehet a kezelést, szükség esetén csökkentett dózissal, a mellékhatás kezdeti súlyosságának függvényében. Naponta egyszer 100 mg-ot kapó krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegek számára a dózis napi 80 mg-ra történő csökkentése, illetve szükség esetén naponta egyszer 80 mg-ról 50 mg-ra történő további csökkentése javasolt. Naponta egyszer 140 mg-ot kapó előrehaladott CML-ben vagy Ph+ ALL-ban szenvedő betegeknél a dózis naponta egyszer 100 mg-ra történő csökkentése, illetve szükség esetén naponta egyszer 100 mg-ról 50 mg-ra történő további csökkentése javasolt. A CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, nem

haematologiai mellékhatások esetén a fenti, a haematologiai mellékhatások esetén leírt dóziscsökkentési ajánlásokat kell követni. A Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, nem haematologiai mellékhatások esetén, ha szükséges a fenti, a haematologiai mellékhatások esetére meghatározott dóziscsökkentési ajánlások szerinti egy szinttel kell csökkenteni a dózist.

Pleuralis folyadékgyülem

Ha mellkasi folyadékgyülem kialakulását diagnosztizálják, a dazatinib-kezelést meg kell szakítani addig, amíg a beteget ki nem vizsgálják, tünetmentessé nem válik vagy állapota visszatér a kiindulási helyzetbe. Ha az epizód körülbelül egy héten belül nem javul, vizelethajtók vagy kortikoszteroidok vagy azok kombinált alkalmazását kell mérlegelni (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az első epizód megszűnése után megfontolandó a dazatinib ugyanazon adagban történő alkalmazása. Az ezt követő epizódok után a dazatinib-kezelés csökkentett adagban kezdhető újra. Súlyos (3. vagy 4. fokozatú) epizód megszűnése után a kezelés szükség szerint csökkentett adaggal indítható újra a mellékhatás eredeti súlyosságától függően.

Dóziscsökkentés erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén

Kerülni kell a SPRYCEL és az erős CYP3A4-inhibitorok és grépfrútlé egyidejű alkalmazását (lásd 4.5 pont). Lehetőség szerint alternatív, minimális vagy enzimgátló potenciállal nem rendelkező egyidejűleg adható gyógyszert kell választani. Ha a SPRYCEL-t erős CYP3A4-inhibitorral együtt kell alkalmazni, megfontolandó a dózis alábbiak szerinti csökkentése:

- SPRYCEL 140 mg tablettát szedő betegeknél napi 40 mg,
- SPRYCEL 100 mg tablettát szedő betegeknél napi 20 mg,
- SPRYCEL 70 mg tablettát szedő betegeknél napi 20 mg,

A napi 60 mg és 40 mg SPRYCEL-t szedő betegeknél a CYP3A4-inhibitor alkalmazásának abbahagyásáig meg kell fontolni a SPRYCEL adagolásának felfüggesztését, vagy az alacsonyabb dózissra való áttérést a por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerforma alkalmazásával (lásd a SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz Alkalmazási előírását). Az inhibitor alkalmazásának abbahagyása után meg kell várni a kb. 1 hét kiürülési időszak leteltét, mielőtt a SPRYCEL-kezelést újraindítják.

A SPRYCEL-nek ezek a csökkentett dózisaik előreláthatóan ahhoz a tartományhoz igazítják a görbe alatti területet (AUC), amely a CYP3A4-inhibitorok nélkül figyelhető meg, ugyanakkor nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az erős CYP3A4-inhibitor-kezelésben részesülő betegek ilyen dózismódosításairól. Ha a dóziscsökkentés után a beteg nem tolerálja SPRYCEL-t, akkor vagy abba kell hagyni az erős CYP3A4-inhibitor alkalmazását, vagy az inhibitor abbahagyásáig fel kell függeszteni a SPRYCEL alkalmazását. Az inhibitor alkalmazásának abbahagyása után meg kell várni a kb. 1 hét kiürülési időszak leteltét, mielőtt a SPRYCEL dózisát megemelik.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem figyeltek meg klinikailag releváns farmakokinetikai eltéréseket ebben a korcsoportban. Nincs szükség a dózis specifikus módosítására időseknél.

Májkárosodás

Enyhe, közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek a javasolt kezdő dózist kaphatják. A SPRYCEL-t azonban fokozott óvatossággal kell alkalmazni májkárosodás esetén (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat a SPRYCEL-lel csökkent vesefunkciójú betegeken (az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel elvégzett vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél a szérum kreatinin koncentráció meghaladta a normál tartomány felső határának 3-szorosát, és az imatinib-terápiára nem reagáló vagy azt nem toleráló krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel elvégzett vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél a szérum kreatinin koncentráció > 1,5-szöröse volt a normálérték felső határértékének). Mivel a dazatinib és metabolitjainak vese-clearance-e 4% alatti, veseelégtelenség esetén nem várható a teljestest-clearance csökkenése.

Az alkalmazás módja

A SPRYCEL-t szájon át kell alkalmazni.

A konzisztens adagolás fenntartása és a bőrrel való érintkezés kockázatának minimalizálása érdekében a filmtablettákat tilos összetörni, szétvágni vagy összerágni, azokat egészben kell lenyelni. A filmtablettát nem szabad diszpergálni, mivel a diszpergált tablettát kapó betegeknél az expozíció alacsonyabb, mint azoknál a betegeknél, akik a tablettát egészben nyelik le. A SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz elérhető azoknak a Ph+ CML-CP-ben vagy Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati, és CML-CP-ben szenvedő felnőtt betegek számára is, akik nem tudják a tablettákat lenyelni.

A SPRYCEL étkezéskor vagy attól függetlenül is bevehető, de következetesen vagy reggel vagy este kell bevenni (lásd 5.2 pont). A SPRYCEL-t nem szabad grépfrúttal vagy grépfrútlével bevenni (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Klinikailag releváns interakciók

A dazatinib a citokróm P450 (CYP) 3A4 enzim szubsztrátja és inhibitora. Ezért számolni kell interakciók kialakulásának lehetőségével, ha olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyek elsősorban a CYP3A4 útján metabolizálódnak vagy befolyásolják annak aktivitását (lásd 4.5 pont).

A dazatinib együttadása a CYP3A4 enzimet erősen gátló gyógyszerekkel vagy hatóanyagokkal (pl. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, grépfrútlé) növelhetik a dazatinib-expozíciót. Ezért a dazatinib-kezelés alatt álló betegeknél erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A dazatinib együttadása a CYP3A4 aktivitását indukáló gyógyszerekkel (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál vagy *Hypericum perforatum*-ot [más néven közönséges orbáncfű] tartalmazó gyógynövénykészítmények) számottevően csökkenthetik a dazatinib-expozíciót, potenciálisan fokozva a terápiás elégtelenség kockázatát. Ezért a dazatinib-kezelés alatt álló betegek számára gyengébb CYP3A4 enziminduktor hatású alternatív gyógyszert kell választani (lásd 4.5 pont).

Dazatinib és egy CYP3A4-szubsztrát egyidejű alkalmazása fokozhatja a CYP3A4-szubsztrát expozíciót. Ezért óvatosan kell eljárni a SPRYCEL és szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok pl. asztemizol, terfenadin, cizaprid, pimoziid, kinidin, bepridil vagy az ergot-alkaloidok, (ergotamin, dihidroergotamin) együttadáskor (lásd 4.5 pont).

A dazatinib együttadása hisztamin-2 H2 antagonistával (pl. famotidin) vagy protonpumpa inhibitorral (pl. omeprazol) vagy alumínium-hidroxiddal/magnézium-hidroxiddal csökkentheti a dazatinib expozíciót. Ezért H2 antagonisták és protonpumpa inhibitorok alkalmazása nem javallt, az alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid tartalmú készítmények pedig 2 órával a dazatinib beadása előtt vagy 2 órával a beadása után alkalmazandók (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Egy, az egyszeri adagolást értékelő farmakokinetikai vizsgálat alapján, az enyhe, közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek a javasolt kezdő adagot kaphatják (lásd 5.2 pont). Tekintettel a klinikai vizsgálat korlátozottságára, a dazatinibet fokozott óvatossággal kell alkalmazni májkárosodás esetén.

Jelentős mellékhatások

Myelosuppressio

A dasatinib-kezelés anaemia, neutropenia és thrombocytopenia kialakulásával jár. Ezek megjelenése korábbi és gyakoribb előrehaladott stádiumú CML-es vagy Ph+ ALL-es betegeken, mint a CML krónikus fázisában. Az előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph+ ALL-ban szenvedő, monoterápiában alkalmazott dasatinib-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél teljes vérvkép vizsgálatot kell végezni a kezelés első két hónapjában hetente, majd ezt követően havonta, vagy a klinikai kép függvényében. A CML krónikus fázisában lévő felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél teljes vérvkép vizsgálatot kell végezni 12 hétig 2 hetente, majd azt követően minden 3. hónapban, vagy ahogy az klinikailag indokolt. A Ph+ ALL-ban szenvedő, kemoterápiával kombinációban alkalmazott dasatinib-kezelésben részesülő gyermekgyógyászati betegeknél teljes vérvkép vizsgálatot kell végezni minden kemoterápiás kezelési blokk kezdete előtt, és akkor, ha az klinikailag indokolt. A kemoterápiás kezelés konszolidációs szakaszaiban a teljes vérvképvizsgálatot, a felépülésig minden 2. nap el kell végezni (lásd 4.2 és 4.8 pont). A myelosuppressio rendszerint reverzibilis, és általában jól reagált a dasatinib-kezelés átmeneti felfüggesztésére vagy a dózis csökkentésére.

Vérzések

A krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegek (n = 548) közül 5, dasatinibet kapó betegnél fordult elő 3. vagy 4. fokozatú haemorrhagia. Az előrehaladott stádiumú CML-ben szenvedő, a SPRYCEL javasolt dózist kapó betegeknél (n = 304) végzett klinikai vizsgálatokban a súlyos központi idegrendszeri haemorrhagia a betegek 1%-ánál fordult elő. Egy eset fatális kimenetelű volt, és 4-es CTC (Common Terminology Criteria) fokozatú thrombocytopeniával járt. 3. vagy 4. fokozatú gastrointestinalis haemorrhagia az előrehaladott stádiumú CML-ben szenvedő betegek 6%-ánál fordult elő, ezek általánosságban a kezelés félbeszakítását és transzfúzió adását tették szükségessé. Egyéb 3. vagy 4. fokozatú haemorrhagia az előrehaladott stádiumú CML-ben szenvedő betegek 2%-ánál fordult elő. A legtöbb vérzéssel kapcsolatos mellékhatás ezeknél a betegeknél jellemzően 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopeniával járt (lásd 4.8 pont). Továbbá az *in vitro* és *in vivo* thrombocyt vizsgálatok arra utalnak, hogy a SPRYCEL-kezelés reverzibilisen befolyásolja a thrombocyt aktivációt.

Óvatosan kell eljárni, ha a betegek thrombocyt-funkció gátló vagy anticoaguláns gyógyszeres kezelésre szorulnak.

Folyadékretenció

A dasatinib folyadékretenciával jár. Az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegeknél végzett 3. fázisú klinikai vizsgálatban 3. vagy 4. fokozatú folyadékretenciót jelentettek 13 betegnél (5%) a dasatinibbel kezelt és 2 betegnél (1%) az imatinibbel kezelt csoportban, minimum 60 hónapos követés után (lásd 4.8 pont). A krónikus fázisú CML-ben szenvedő, SPRYCEL-lel kezelt összes beteg közül súlyos folyadékretenció alakult ki a SPRYCEL-t a javasolt dózisban kapó betegek (n = 548) közül 32 betegnél (6%). Az előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph+ ALL-ban, a SPRYCEL javasolt dózist kapó betegeknél (n = 304) végzett klinikai vizsgálatokban 3. vagy 4. fokozatú folyadékretenció alakult ki a betegek 8%-ánál, ezen belül 3. vagy 4. fokozatú pleuralis és pericardialis folyadékgyülem a betegek 7%-ánál, illetve 1%-ánál jelentettek. Ezeknél a betegeknél 3. vagy 4. fokozatú pulmonalis oedemáról és pulmonalis hypertóniáról egyaránt a betegek 1%-ánál számoltak be.

Azokat a betegeket, akiknél pleuralis effusio kialakulására utaló tünetek lépnek fel, mint pl. dyspnoe vagy száraz köhögés, mellkasröntgen vizsgálatnak kell alávetni. 3. vagy 4. fokozatú pleuralis effusio esetén mellkascsapolás és oxigénterápia válhat szükségessé. A folyadékretenciával járó mellékhatásokat általában szupportív terápiával, így pl. diuretikumokkal és szteroidok rövidtávú adásával kezelték (lásd 4.2 és 4.8 pont). A 65 éves és idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő pleuralis folyadékgyülem, dyspnoe, köhögés, pericardialis folyadékgyülem és pangásos szívelégtelenség, mint a fiatalabb betegeknél, ezért náluk szoros ellenőrzés szükséges. Chylothorax eseteket is jelentettek olyan betegeknél, akik pleurális effusiót mutattak (lásd 4.8 pont).

Pulmonalis artériás hypertonia (PAH)

PAH (jobb szívfél katéterezéssel igazolt prekapilláris pulmonalis artériás hypertonia) esetekről számoltak be a dazatinib-kezeléssel összefüggésben (lásd 4.8 pont). A beszámolók szerint ezekben az esetekben a PAH a dazatinib-terápia megkezdése után alakult ki, akár több mint egy évvel a kezelés után.

A dazatinib-terápia elkezdése előtt a betegeknél vizsgálni kell a cardiopulmonalis alapbetegség okozta panaszokat és tüneteket. A kezelés megkezdésekor echocardiographiás vizsgálatot kell végezni minden olyan betegnél, akinél szívbetegség tünetei jelentkeznek, és mérlegelni kell az elvégzését azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a szív vagy tüdőbetegség kockázata. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés megkezdése után dyspnoe és fáradtság jelentkezik, vizsgálni kell a gyakori kórokokat (pl. pleurális folyadékgyülem, tüdőödéma, vérszegénység, pulmonális infiltrátum). A nem haematológiai mellékhatások ellátására vonatkozó ajánlások (lásd 4.2 pont) szerint a kivizsgálás alatt a dazatinib adagját csökkenteni kell, vagy a terápiát átmenetileg meg kell szakítani. Ha az adag megszakítása vagy csökkentése nem hoz javulást, illetve, ha nem találnak megfelelő magyarázatot, PAH diagnózisra kell gondolni. A diagnosztizálás során a standard gyakorlat szerinti irányelveket kell követni. Ha a PAH megerősítést nyer, a dazatinib-kezelést véglegesen le kell állítani. A kontrollvizsgálatok során a standard gyakorlat szerinti irányelveket kell követni. A dazatinibbel kezelt PAH betegeknél a dazatinib-terápia abbahagyása után a hemodinamikai és klinikai paraméterek javulását figyelték meg.

QT-megnyúlás

In vitro adatok arra utalnak, hogy a dazatinib potenciálisan megnyújtja a kamra repolarizációs idejét (QT-intervallum) (lásd 5.3 pont). Az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-lel kapcsolatos 3. fázisú vizsgálatban, minimum 60 hónapig követett, dazatinibbel kezelt 258 és imatinibbel kezelt 258 beteg közül mindkét csoportban 1 betegnél (< 1%) számoltak be mellékhatásként QTc-intervallum-megnyúlásról. A QTcF kiinduláshoz viszonyított medián változása 3,0 msec volt a dazatinibbel kezelt betegeknél és 8,2 msec az imatinibbel kezelt betegeknél. Mindkét csoportban 1 betegnél (< 1%) fordult elő 500 msec-t meghaladó QTcF. A dazatinibbel kezelt 865 leukaemiás betegen végzett 2. fázisú klinikai vizsgálatokban a QTc-intervallum kiindulási értéktől való közepes eltérés 4-6 msec-nak adódott, Fridericia módszert (QTcF) alkalmazva; a felső 95%-os konfidencia intervallum a kiindulási értéktől való átlagos eltérésekre < 7 msec volt (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatokban dazatinibet kapó, a korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló 2182 betegből 15-nél (1%) jeleztek mellékhatásként QTc-intervallum-megnyúlást. Közülük huszonegy betegnél (1%) a QTcF > 500 msec volt.

A dazatinibet fokozott óvatossággal kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél QTc-intervallum-megnyúlás fennáll vagy kifejlődhet. Ezek közé tartoznak a hypokalaemiás vagy hypomagnesaemiás, illetve a veleszületett, megnyúlt QT-szindrómában szenvedők, továbbá az anti-arrhythmias gyógyszereket vagy más QT-intervallum-megnyúláshoz vezető gyógyszereket szedő és a nagy kumulatív dózisú antraciklin-kezelésben részesülő betegek. A hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát a dazatinib-kezelés megkezdése előtt korrigálni kell.

Cardialis mellékhatások

A dazatinibet egy olyan randomizált klinikai vizsgálatban értékelték, amelyben 519 újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő, korábban szívbetegséggel diagnosztizált beteg vett részt. A dazatinibet kapó betegeknél cardialis mellékhatásként pangásos szívelégtelenségről/szív működési zavarról, pericardialis folyadékgyülemről, arrhythmiairól, palpitatiókról, QT- intervallum-megnyúlásról és myocardialis infarktusról (beleértve a fatális kimenetelűt is) számoltak be. A cardialis mellékhatások gyakoribbak voltak a rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, valamint azoknál, akiknek kórtörténetében szívbetegség szerepelt. A rizikófaktorokkal rendelkező (pl. hypertoniás, hyperlipidaemiás, diabeteses) betegeket, valamint azokat, akiknek kórtörténetében szívbetegség szerepel (pl. korábbi percutan coronaria intervenció, dokumentált ischaemiás szívbetegség) szoros megfigyelés alatt kell tartani a szív működés zavar jelei és tünetei szempontjából (pl. mellkasi fájdalom, légszomj és fokozott verejtékezés).

Ha ezek a panaszok vagy klinikai tünetek kialakulnak, javasolt, hogy az orvos függessze fel a dasatinib adását, és mérlegelje egy alternatív, CML-specifikus kezelés szükségességét. A tünetek megszűnése után a dasatinib-kezelés újraindítása előtt funkcionális vizsgálatot kell végezni. A dasatinib-kezelés újraindítása enyhe/közepesen súlyos mellékhatások esetén ($\leq$ II. fokozat) történhet az eredeti adaggal, súlyos mellékhatások esetén ($\geq$ III. fokozat) pedig csökkentett adaggal (lásd 4.2 pont). A kezelést folytató betegek állapotát rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

A klinikai vizsgálatokba nem vontak be kezeletlen vagy súlyos cardiovascularis betegségben szenvedő betegeket.

Thromboticus microangiopathia (TMA)

A BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorok thromboticus microangiopathiával (TMA) társulnak, beleértve a SPRYCEL-lel kapcsolatban jelentett egyedi eseteket is (lásd 4.8 pont). Ha egy SPRYCEL-t kapó betegnél TMA-ra utaló laboratóriumi vagy klinikai eltérések fordulnak elő, a SPRYCEL-kezelést fel kell függeszteni, és a TMA-ra irányuló, alapos kivizsgálást kell végezni, beleértve az ADAMTS13 aktivitás és az anti-ADAMTS13 antitest meghatározását is. Ha magas anti-ADAMTS13 antitestszint mellett az ADAMTS13 aktivitás alacsony, akkor a SPRYCEL-kezelést nem szabad újratekinteni.

Hepatitis B-reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírushordozó betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy a beteg halálához vezetett. A SPRYCEL-kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV-fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelésének szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegeknél, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV-fertőzés. A SPRYCEL-kezelést igénylő HBV-hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV-fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

A növekedésre és a fejlődésre gyakorolt hatások gyermek- és serdülőkorú betegeknél

A SPRYCEL gyermek- és serdülőkorú betegekkal végzett vizsgálataiban az imatinib-rezisztens/intoleráns Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél és a korábban még nem kezelt Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél legalább 2 éves kezelés után a kezeléssel összefüggő, a csontok növekedéséhez és fejlődéséhez társuló nemkívánatos eseményekről számoltak be 6 (4,6%) betegnél, amelyek közül egy intenzitása súlyos volt (3. fokozatú növekedési zavar). A 6 esetben késői epiphysis porc záródás, osteopenia, növekedési zavar és gynaecomastia esetek tartoztak (lásd 5.1 pont). Ezeket az eredményeket nehéz egy olyan krónikus betegséggel összefüggésben értelmezni, mint például a CML, ezért hosszú távú követés szükséges.

A kemoterápiával kombinációban alkalmazott SPRYCEL gyermek- és serdülőkorú betegekkal végzett vizsgálataiban az újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél legfeljebb 2 éves kezelés után, a kezeléssel összefüggő, a csontok növekedéséhez és fejlődéséhez társuló nemkívánatos eseményekről 1 (0,6%) betegnél számoltak be. Ez az eset egy 1. fokozatú osteopenia volt.

Klinikai vizsgálatokban a SPRYCEL-lel kezelt gyermek- és serdülőkorú betegeknél a növekedés visszamaradását figyelték meg (lásd 4.8 pont). Legfeljebb 2 évig tartó kezelés után a várható testmagasság csökkenő tendenciája volt megfigyelhető, ugyanolyan mértékben, mint a kemoterápia önmagában történő alkalmazásakor, anélkül, hogy ez befolyásolta volna a várható testsúlyt és a BMI-t, és nem volt összefüggésben a hormonális eltérésekkel vagy más laboratóriumi paraméterekkel. Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a csontnövekedés és a fejlődés monitorozása ajánlott.

Segédanyagok

Laktóz

Ez a gyógyszer laktóz-monohidráttal tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a dazatinib plazmakoncentrációját

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy a dazatinib a CYP3A4 enzim szubsztrátja. A dazatinib és a CYP3A4 aktivitását potenciálisan gátló gyógyszerek vagy hatóanyagok együttes alkalmazása (pl. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, grépfrútlé) növelhetik a dazatinib expozíciót. Ezért a dazatinib-kezelés alatt álló betegeknek erős CYP3A4-inhibitorok szisztémás adása nem javallott (lásd 4.2 pont).

In vitro kísérletek alapján, klinikailag releváns koncentrációknál a dazatinib plazmaproteinekhez való kötődése kb. 96%. Nem történtek vizsgálatok annak kiértékelésére, hogy a dazatinib interakcióba lép-e egyéb, proteinekhez kötődő gyógyszerekkel. A kisorítás mértéke és annak klinikai jelentősége nem ismeretes.

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a dazatinib plazmakoncentrációját

A dazatinibet 8 napon át esténként 600 mg rifampicinnel, egy erős CYP3A4-induktorral egyidejűleg alkalmazva, a dazatinib AUC-je 82%-kal csökkent. A CYP3A4 aktivitását indukáló egyéb gyógyszerek (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy a *Hypericum perforatum*-ot tartalmazó gyógynövénykészítmények, más néven közönséges orbáncfű) is fokozhatják a dazatinib metabolizmusát és csökkenthetik plazmakoncentrációját. Ezért erős CYP3A4-induktorok dazatinibbel való egyidejű adása nem javallott. Azoknak a betegeknek, akiknek indokolt rifampicin vagy egyéb CYP3A4-induktorok alkalmazása, más, gyengébb enziminduktor hatású alternatív gyógyszert kell adni. A gyenge CYP3A4-induktor dexametazon dazatinibbel való egyidejű alkalmazása megengedett. A dazatinib görbe alatti területe (AUC) a dexametazon egyidejű alkalmazásával az előreláthatóan hozzávetőlegesen 25%-kal csökken, ami klinikai szempontból valószínűleg nem jelentős.

Hisztamin-2-antagonisták és protonpumpa-inhibitorok

A gyomorsavtermelés hosszú távú gátlása H₂-antagonistákkal vagy protonpumpa-inhibitorokkal (pl. famotidin és omeprazol) valószínűleg csökkenti a dazatinib-expozíciót. Egészséges önkénteseken egyszeri adagolással végzett vizsgálatban famotidin adagolása 10 órával az egyszeri SPRYCEL-dózis beadása előtt, 61%-kal csökkentette a dazatinib-expozíciót. Egy 14 egészséges önkéntesen végzett vizsgálatban az egyszeri 100 mg SPRYCEL-dózis beadása – 22 órával egy 4 napos 40 mg-os omeprazol-dózist követően – egyensúlyi állapotban 43%-kal csökkentette a dazatinib AUC- és 42%-kal a C_{max}-értékét. Megfontolandó antacidumok adása a H₂-antagonisták vagy protonpumpa-inhibitorok helyett a SPRYCEL-kezelés alatt álló betegeknek (lásd 4.4 pont).

Antacidumok

Nem klinikai adatok azt bizonyítják, hogy a dazatinib oldékonysága pH-függő. Egészséges önkénteseken alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid savkötő szerek és SPRYCEL egyidejű adása 55%-kal csökkentette az egyszeri SPRYCEL-dózis AUC-ját és 58%-kal a C_{max}-ot. Azonban, ha az antacidumokat 2 órával az egyszeri SPRYCEL-dózis beadása előtt alkalmazták, nem volt megfigyelhető számottevő változás sem a dazatinib koncentrációjában, sem az expozícióban. A savkötő szerek tehát 2 órával a SPRYCEL beadása előtt vagy 2 órával a beadása után alkalmazhatók (lásd 4.4 pont).

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját a dazatinib megváltoztathatja

Dazatinib és egy CYP3A4-szubsztrát egyidejű alkalmazása fokozhatja a CYP3A4-szubsztrát-expozíciót. Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban egyszeri 100 mg dazatinib-dózis 20, illetve 37%-kal emelte az ismert CYP3A4-szubsztrát, a szimvasztatin AUC-ját, illetve a C_{max}-expozíciót. Nem zárható ki, hogy többszörös dazatinib-dózis után a hatás nagyobb. Ezért az ismerten szűk terápiás index-szel rendelkező CYP3A4-szubsztrátokat (pl. asztemizol, terfenadin, cizaprid, pimoizid, kinidin,

bepidil vagy az ergot-alkaloidok [ergotamin, dihidroergotamin]) fokozott óvatossággal kell alkalmazni a dazatinib-kezelés alatt álló betegeknek (lásd 4.4 pont).
In vitro adatok alapján fennáll a potenciális interakció veszélye CYP2C8-szubsztrátokkal, mint pl. a glitazonok.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/ fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A nemi életet élő férfiaknak és a fogamzóképes korban lévő nőknek is hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Humán tapasztalatok alapján a dazatinib terhesség alatt történő alkalmazása feltehetően kongenitális malformációkat okoz a magzatnál, beleértve a velőcsőzáródási rendellenességeket és káros farmakológiai hatásokat. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A SPRYCEL alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a dazatinibbal történő kezelést. Amennyiben a SPRYCEL-t terhesség során alkalmazzák, a beteget fel kell világosítani a magzatot érintő esetleges kockázatokról.

Szoptatás

A dazatinib humán vagy állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Fizikai-kémiai és a rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxikológiai adatok a dazatinib kiválasztódását igazolták az anyatejbe, ezért az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.
A SPRYCEL alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Az állatkísérletekben a hím és nőtény patkányok fertilitását nem befolyásolta a dazatinib-kezelés (lásd 5.3 pont). Az orvosoknak és más egészségügyi szakembereknek tanácsot kell adniuk a megfelelő életkorú férfi betegeknek a SPRYCEL fertilitásra gyakorolt hatásairól, és ennek a tanácsadásnak ki kell terjednie a sperma fagyaszttva tárolásának mérlegelésére is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A SPRYCEL kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a dazatinib-kezelés alatt olyan mellékhatások léphetnek fel, mint pl. szédülés vagy homályos látás. Ezért óvatosság ajánlott gépjárművezetés és gépek üzemeltetése esetén.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alábbiakban leírt adatok a klinikai vizsgálatokban tesztelt összes vizsgált dózisban tükrözik a monoterápiában alkalmazott SPRYCEL-expozíciót (N = 2900), beleértve 324, újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő felnőtt beteget, 2388, imatinib-rezisztens vagy -intoleráns, krónikus vagy előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt beteget és 188 gyermek- és serdülőkorú beteget is.

A 2712, akár krónikus fázisú vagy előrehaladott stádiumú CML-ben, illetve Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegnél a kezelés medián időtartama 19,2 hónap volt (tartomány: 0–93,2 hónap). Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel végzett randomizált vizsgálatban a kezelés medián időtartama megközelítőleg 60 hónap volt. Az 1618, krónikus fázisú CMLben szenvedő felnőtt betegnél a kezelés medián időtartama 29 hónap volt (tartomány: 0–92,9 hónap). Az 1094, előrehaladott stádiumú CMLben vagy Ph+ ALLban szenvedő felnőtt betegnél a kezelés medián

időtartama 6,2 hónap volt (tartomány: 0–93,2 hónap). A gyermekgyógyászati vizsgálatokban résztvevő 188 betegnél a kezelés medián időtartama 26,3 hónap volt (tartomány: 0–99,6 hónap). A 130, krónikus fázisú CML-ben szenvedő, SPRYCEL-lel kezelt gyermek- és serdülőkorú beteg csoportjában a kezelés medián időtartama 42,3 hónap volt (tartomány: 0,1–99,6 hónap).

A SPRYCEL-lel kezelt betegek többsége tapasztalt mellékhatásokat valamikor. A 2712, SPRYCEL-lel kezelt, felnőtt betegből álló teljes populációból 520 beteg (19%) észlelt a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatásokat.

A SPRYCEL általános biztonságossági profilja a Ph+ CMLCPben szenvedő gyermekgyógyászati populációban hasonló volt a felnőtt populációban észlelthez, tekintet nélkül a gyógyszerformára, azzal a kivétellel, hogy pericardialis folyadékgyülemről, pleurális folyadékgyülemről pulmonalis oedemáról vagy pulmonalis hypertóniáról nem számoltak be a gyermekgyógyászati populációban. A 130, SPRYCEL-lel kezelt, krónikus stádiumú CML-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteg közül 2-nél (1,5%) tapasztaltak a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatásokat.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kóros laboratóriumi értékek kivételével az alábbi mellékhatásokat jelentették a monoterápiában alkalmazott SPRYCEL-lel végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján (5. táblázat). A mellékhatások osztályozása szervrendszer és gyakoriság szerint történt. A gyakoriság definíciói az alábbiak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat: A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
<i>Nagyon gyakori</i>	infekció (beleértve a bakteriális, virális, gombás, nem specifikált fertőzéseket)
<i>Gyakori</i>	pneumonia (beleértve bakteriális, virális és gombás), felső légúti fertőzés/gyulladás, herpes vírus infekció (beleértve a citomegalovírust – CMV is), enterocolitis fertőzés, sepsis (beleértve a fatális kimenetelű nem gyakori eseteket)
<i>Nem ismert</i>	hepatitis B reaktiváció
Vértképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	myelosuppressio (beleértve az anaemiát, neutropeniát, thrombocytopeniát is)
<i>Gyakori</i>	lázás neutropenia
<i>Nem gyakori</i>	lymphadenopathia, lymphopenia
<i>Ritka</i>	tiszta vörösvértest aplasia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	hyperszenzitivitás (beleértve az erythema nodosumot)
<i>Ritka</i>	anaphylaxiás shock
Endokrin betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	hypothyreosis
<i>Ritka</i>	hyperthyreosis, thyroiditis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	étvágyzavarok ^a , hyperuricaemia
<i>Nem gyakori</i>	tumor lysis szindróma, dehydratio, hypalbuminaemia, hypercholesterinaemia
<i>Ritka</i>	diabetes mellitus
Pszichiátriai kórképek	
<i>Gyakori</i>	depressio, insomnia
<i>Nem gyakori</i>	szorongás, zavart állapot, érzelmi labilitás, csökkent libido
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	fejfájás
<i>Gyakori</i>	neuropathia (beleértve a perifériás neuropathiát), szédülés, dysgeusia, aluszékonyság
<i>Nem gyakori</i>	központi idegrendszeri vérzés ^{*b} , ájulás, tremor, amnesia, egyensúlyzavar

<i>Ritka</i>	cerebrovasculáris történés, tranziens ischaemiás attack, convulsio, látóideg-gyulladás, nervus VII paralysis, demencia, ataxia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
<i>Gyakori</i>	látási rendellenesség (beleértve a látászavart, homályos látást és csökkent látásélességet), száraz szem
<i>Nem gyakori</i>	látásromlás, conjunctivitis, photophobia, fokozott könnyezés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
<i>Gyakori</i>	tinnitus
<i>Nem gyakori</i>	hallásvesztés, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
<i>Gyakori</i>	pangásos szívelégtelenség/szív működési zavar ^c , pericardialis folyadékgyülem*, arrhythmia (beleértve a tachycardiát), palpitatiók
<i>Nem gyakori</i>	myocardialis infarctus (beleértve a fatális eseteket is)*, az elektrokardiogram QT-szakaszának megnyúlása*, pericarditis, ventriculáris arrhythmia (beleértve a ventriculáris tachycardiát), angina pectoris, cardiomegalia, kóros T-hullám az elektrokardiogramon, emelkedett troponinszint
<i>Ritka</i>	cor pulmonale, myocarditis, akut coronaria szindróma, szívleállás, PR-megnyúlás az elektrokardiogramon, koszorúér-betegség, pleuropericarditis
<i>Nem ismert</i>	pitvarfibrilláció/pitvarlebegés
Érbetegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	haemorrhagia ^d
<i>Gyakori</i>	hypertonia, hőhullámok
<i>Nem gyakori</i>	hypotensio, thrombophlebitis, thrombosis
<i>Ritka</i>	mélyvénás thrombosis, embolisatio, livedo reticularis
<i>Nem ismert</i>	thromboticus microangiopathia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	pleuralis folyadékgyülem*, dyspnoe
<i>Gyakori</i>	pulmonalis oedema*, pulmonalis hypertonia*, tüdő infiltratio, pneumonitis, köhögés
<i>Nem gyakori</i>	pulmonalis artériás hypertonia, bronchospasmus, asthma, chylothorax*
<i>Ritka</i>	pulmonalis embolia, akut respiratorikus distress szindróma
<i>Nem ismert</i>	intersititalis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom
<i>Gyakori</i>	gastrointestinalis vérzés*, colitis (beleértve a neutropeniás colitist), gastritis, a mucosa gyulladása (beleértve a mucositis/stomatitist), dyspepsia, hasi distensio, constipatio, a szájüregi lágy szövet rendellenessége
<i>Nem gyakori</i>	pancreatitis (beleértve az akut pancreatitist is), a tápcsatorna felső szakaszán kialakuló fekély, oesophagitis, ascites*, fissura ani, dysphagia, gastrooesophagealis reflux betegség
<i>Ritka</i>	fehérjevesztéssel járó gastroenteropathia, ileus, fistula ani
<i>Nem ismert</i>	fatális gastrointestinalis vérzés*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	hepatitis, cholecystitis, cholestasis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori</i>	bőrkiütések ^e
<i>Gyakori</i>	alopecia, dermatitis (beleértve az eczemát), pruritus, acne, száraz bőr, urticaria, hyperhidrosis
<i>Nem gyakori</i>	neutrophil dermatosis, fényérzékenység, pigmentációs zavarok, panniculitis, bőrfekély, bullosus állapotok, köröm rendellenességek, palmo-plantáris erythrodysesthesia szindróma, hajbetegség
<i>Ritka</i>	leukocytoclasticus vasculitis, cutan fibrosis
<i>Nem ismert</i>	Stevens-Johnson-szindróma ^f
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori</i>	csont- és izomrendszeri fájdalom ^g
<i>Gyakori</i>	arthralgia, myalgia, izomgyengeség, izom- és ízületi merevség, izomspasmus

<i>Nem gyakori</i>	rhabdomyolysis, osteonecrosis, izomgyulladás, tendinitis, arthritis
<i>Ritka</i>	késői epiphysis porc záródás ^h , növekedési zavar ^h
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	beszűkült veseműködés (beleértve a veseelégtelenséget is), gyakori vizelés, proteinuria
<i>Nem ismert</i>	nephrosis szindróma
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek	
<i>Ritka</i>	abortus
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	gynecomastia, menstruációs zavar
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
<i>Nagyon gyakori</i>	perifériás oedema ⁱ , fáradtság érzet, láz, arc oedema ^j
<i>Gyakori</i>	asthenia, fájdalom, mellkasi fájdalom, generalizált oedema ^{*k} , hidegrázás
<i>Nem gyakori</i>	rossz közérzet, egyéb superficialis oedema ^l
<i>Ritka</i>	járászavar
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
<i>Gyakori</i>	testtömeg csökkenés, testtömeg gyarapodás
<i>Nem gyakori</i>	emelkedett szérum kreatinin-foszfokináz, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
<i>Gyakori</i>	contusio

^a Beleértve az alábbiakat is: csökkent étvágy, korai jóllakottság, fokozott étvágy.

^b Beleértve az alábbiakat is: központi idegrendszeri vérzés, agyi haematoma, agyi haemorrhagia, extradurális haematoma, intracranialis haemorrhagia, haemorrhagiás stroke, subarachnoidális haemorrhagia, subdurális haematoma és subdurális haemorrhagia.

^c Beleértve az alábbiakat is: emelkedett agyi natriureticus peptidszint, ventriculáris dysfunctio, balkamra dysfunctio, jobbkamra dysfunctio, szívelégtelenség, akut szívelégtelenség, krónikus szívelégtelenség, pangásos szívelégtelenség, cardiomyopathia, congestiv cardiomyopathia, diastolés dysfunctio, csökkent ejectió frakció és kamrai elégtelenség, balkamra elégtelenség, jobbkamra elégtelenség és ventricularis hypokinesis.

^d A gastrointestinalis vérzés és a központi idegrendszeri vérzés kivételével, mivel ezek a mellékhatások az emésztőrendszeri betegségek és tünetek, illetve az idegrendszeri betegségek és tünetek között szerepelnek.

^e Beleértve az alábbiakat is: gyógyszer okozta eruptió, erythema, erythema multiforme, erythrosis, exfoliatív bőrkiütés, generalizált erythema, genitális bőrkiütés, meleg okozta bőrkiütés, milia, miliaria, psoriasis pustulosa, bőrkiütés, erythematosus bőrkiütés, folliculáris bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, maculáris bőrkiütés, maculo-papuláris bőrkiütés, papuláris bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, pustuláris bőrkiütés, vesiculáris bőrkiütés, a bőr exfoliatioja, bőr irritáció, toxikus cutan eruptio, urticaria vesiculosa és vasculitises bőrkiütés.

^f A forgalomba hozatalt követően, egyedi esetekben Stevens–Johnson-szindrómáról számoltak be. Nem lehetett megállapítani, hogy ezek a mucocutan mellékhatások a SPRYCEL-lel vagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel álltak közvetlen összefüggésben.

^g Csont- és izomrendszeri fájdalmat jelentettek a kezelés alatt vagy annak befejezése után.

^h A gyermekgyógyászati vizsgálatokban jelentett gyakoriság: gyakori.

ⁱ Gravitációs oedema, lokális oedema, perifériás oedema.

^j Conjunctivalis oedema, szem oedema, szem duzzanat, szemhéj oedema, arc oedema, ajak oedema, macula oedema, száj oedema, orbitalis oedema, periorbitalis oedema, feldagadt arc.

^k Folyadék túlterhelés, folyadékretenció, gastrointestinalis oedema, generalizált oedema, perifériás duzzanat, oedema, szívbetegek miatti oedema, perinephrikus folyadékgyülem, beavatkozást követő oedema, visceralis oedema.

^l Genitalis duzzanat, oedema az incisio helyén, genitalis oedema, penis oedema, penis duzzanat, scrotalis oedema, bőrduzzanat, testicularis duzzanat, vulvovaginalis duzzanat.

^{*} További részletekért lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások” pontot

Egyes kiválasztott mellékhatások

Myelosuppressio

A SPRYCEL-kezelés anaemiával, neutropeniával és thrombocytopeniával jár. Ezek előfordulása korábbi és sokkal gyakoribb előrehaladott fázisú CML-ben vagy Ph+ ALL-ban, mint krónikus fázisú CML-ben (lásd 4.4 pont).

Vérzés

A petechia és epistaxis felléptétől a 3. vagy 4. fokozatú gastrointestinalis haemorrhagia és a központi idegrendszerben fellépő vérzés kialakulásáig terjedő, gyógyszerrel összefüggő vérzéssel járó mellékhatásokról számoltak be SPRYCEL-t szedő betegeken (lásd 4.4 pont).

Folyadékretenció

Különböző mellékhatásokat, például a pleuralis folyadékgyülemet, ascitist, pulmonalis oedemát és pericardialis folyadékgyülemet superficialis oedemával vagy anélkül, együttesen jelezhet a „folyadékretenció”. Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben végzett vizsgálatban a minimum 60 hónapos követés után a dazatinibbel összefüggő folyadékretenció mellékhatások közé tartozott a pleuralis folyadékgyülem (28%), a superficialis oedema (14%), a pulmonalis hypertonia (5%), a generalizált oedema (4%) és a pericardialis folyadékgyülem (4%). Pangásos szívelégtelenségről/cardialis dysfunctióról és pulmonalis oedemáról a betegek < 2%-ánál számoltak be.

A dazatinibbel összefüggő pleuralis folyadékgyülem (összes fokozat) idő szerinti kumulatív aránya 10% volt a 12. hónapban, 14% volt a 24. hónapban, 19% volt a 36. hónapban, 24% volt a 48. hónapban, és 28% volt a 60. hónapban. Összesen 46, dazatinibbel kezelt betegnek volt recidív pleuralis folyadékgyüleme. Tizenhét betegnek volt 2 különálló pleuralis folyadékgyülem mellékhatása, 6-nak volt 3 mellékhatása, 18-nak volt 4–8 mellékhatása, és 5-nek volt több mint 8 epizódja.

Az első, dazatinibbel összefüggő 1. vagy 2. fokozatú pleuralis folyadékgyülemig eltelt medián időtartam 114 hét volt (tartomány: 4–299 hét). A pleuralis folyadékgyülemmel bíró betegek kevesebb, mint 10%-ának volt súlyos (3. vagy 4. fokozatú), dazatinibbel összefüggő pleuralis folyadékgyüleme. A ≥ 3 . fokozatú, dazatinibbel összefüggő pleuralis folyadékgyülem első előfordulásáig eltelt medián időtartam 175 hét volt (tartomány: 114–274 hét). A dazatinibbel összefüggő pleuralis folyadékgyülem medián időtartama (összes fokozat) 283 nap volt (~40 hét). A pleuralis folyadékgyülem rendszerint reverzibilis volt, és a SPRYCEL-kezelés megszakításával és diuretikumok alkalmazásával vagy egyéb, megfelelő szupportív kezelésekkel kezelhető volt (lásd 4.2 és 4.4 pont). A gyógyszerrel összefüggő pleuralis folyadékgyülemmel bíró, dazatinibbel kezelt betegek (n = 73) közül 45-nél (62%) szakították meg az adagolást, és 30-nál (41%) csökkentették az adagot. Ezen kívül 34 (47%) kapott diuretikumokat, 23 (32%) kapott kortikoszteroidokat, és 20 (27%) egyaránt kapott kortikoszteroidokat és diuretikumokat is. Kilenc (12%) beteg esett át terápiás thoracentesisen.

A dazatinibbel kezelt betegek 6%-a hagyta abba a kezelést gyógyszerrel összefüggő pleuralis folyadékgyülem miatt.

A pleuralis folyadékgyülem nem rontotta a betegek válaszütemet elérő képességét. Az adagolás megszakítása vagy a dózis módosítása ellenére a pleuralis folyadékgyülemmel bíró, dazatinibbel kezelt betegek 96%-a ért el cCCyR-t, 82%-a ért el MMR-t, és 50%-a ért el MR4,5-öt.

A krónikus fázisú CML-ben és előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph+ ALL-ban szenvedő betegekre vonatkozó további információkért lásd a 4.4 pontot.

Chylothorax eseteket jelentettek olyan betegeknél, akik pleurális effúziót mutattak. A chylothorax néhány esetben a dazatinib-kezelés abbahagyása, félbeszakítása vagy a dózis csökkentése után rendeződött, de a legtöbb esetben kiegészítő kezelésre is szükség volt.

Pulmonalis artériás hypertonia (PAH)

A dazatinib-expozícióval összefüggő PAH (jobb szívfél katéterezéssel igazolt prekapilláris pulmonalis artériás hypertonia) esetekről számoltak be. A beszámolók szerint ezekben az esetekben a PAH a dazatinib-terápia megkezdését követően alakult ki, akár több mint egy évvel a kezelés után. A dazatinib-kezelés alatt bejelentett PAH eseteknél a betegek gyakran egyéb gyógyszereket is szedtek egyidejűleg, vagy a daganatos megbetegedésen kívül más betegségük is volt. Egyes PAH betegeknél a dazatinib-terápia megszakítása után a hemodinamikai és klinikai paraméterek javulását figyelték meg.

QT-intervallum-megnyúlás

Az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekként elvégzett 3. fázisú vizsgálatban a SPRYCEL-lel kezelt betegek közül 1-nél (< 1%) fordult elő 500 ms-ot meghaladó QTcF, minimum 12 hónapos követés után (lásd 4.4 pont). Minimum 60 hónapos követés után újabb betegeknél nem számoltak be 500 ms-ot meghaladó QTcF előfordulásáról.

A korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegekként elvégzett 5. fázisú klinikai vizsgálatban 865, naponta kétszer 70 mg SPRYCEL-t kapó betegnél végeztek EKG vizsgálatot a kiinduláskor majd a kezelés közben rendszeres időközönként az előre meghatározott időpontokban, amelyek eredményét központilag olvasták le. A QT-szakaszt Fridericia-módszerrel korrigálták a szívfrekvenciára. A 8. napon minden adagolást követő időpontban a QTcF szakasz

kiinduláshoz viszonyított közepes változása 4–6 ms volt, 7 ms-ot meghaladó felső 95%-os konfidenciaintervallummal. A korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegekkel elvégzett klinikai vizsgálatokban SPRYCEL-t kapó 2182 beteg közül 15-nél (1%) számoltak be mellékhatásként QTc- intervallum-megnyúlásról. Huszonegy betegnél (1%) észleltek 500 ms-ot meghaladó QTcF-értéket (lásd 4.4 pont).

Cardialis mellékhatások

Azokat a betegeket, akik a szívbetegségek szempontjából rizikófaktorokkal rendelkeznek vagy kórtörténetükben ilyen betegség szerepel, szoros megfigyelés alatt kell tartani a szív működési zavar jelei és tünetei vonatkozásában, állapotukat folyamatosan értékelni kell és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B-reaktiváció

A BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis B reaktivációjáról számoltak be. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

A 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban a krónikus fázisú CML-ben szenvedő, a korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegeknek (medián kezelési idő 30 hónap) a pleurális folyadékgyülem és a pangásos szívelégtelenség/szív működési zavar előfordulási aránya kisebb volt azon betegeknek, akiket naponta egyszer 100 mg SPRYCEL-lel kezeltek, mint azoknál, akiket naponta kétszer 70 mg SPRYCEL-lel kezeltek. Myelosuppressziót is kisebb gyakorisággal jelentettek a napi egyszeri 100 mg-os terápiás csoportban (lásd lentebb Laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérései). A napi egyszeri 100 mg-os csoportban a kezelés medián időtartama 37 hónap volt (tartomány: 1–91 hónap). A napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett, kiválasztott mellékhatások kumulatív arányait a 6a táblázat mutatja.

6a táblázat: Egy 3. fázisú, dózisoptimalizációs vizsgálatban jelentett, kiválasztott mellékhatások (imatinib-intoleráns vagy -rezisztens, krónikus fázisú CML)^a.

	Minimum 2 éves követés		Minimum 5 éves követés		Minimum 7 éves követés	
	Minden fokozat	3./4. fokozat	Minden fokozat	3./4. fokozat	Minden fokozat	3./4. fokozat
Preferált kifejezés	A betegek százalékaránya (%)					
Hasmenés	27	2	28	2	28	2
Folyadékretenció	34	4	42	6	48	7
Superficialis oedema	18	0	21	0	22	0
Pleurális folyadékgyülem	18	2	24	4	28	5
Generalizált oedema	3	0	4	0	4	0
Pericardialis folyadékgyülem	2	1	2	1	3	1
Pulmonalis hypertonia	0	0	0	0	2	1
Vérzés	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinalis vérzés	2	1	2	1	2	1

^a A 3. fázisú, dózisoptimalizációs vizsgálat eredményeit a javasolt, napi egyszeri 100 mg-os kezdő adagot kapó populációból (n = 165) jelentették.

A 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban előrehaladott CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknek a medián kezelési idő 14 hónap volt az akcelerált fázisú CML-es, 3 hónap a myeloid blastos CML-es, 4 hónap a lymphoid blastos CML-es és 3 hónap a Ph+ ALL-es betegeknek. A napi egyszeri 140 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett, kiválasztott mellékhatásokat a 6b táblázat mutatja. A napi kétszeri 70 mg-os rezsimet szintén vizsgálták. A napi egyszeri 140 mg-os rezsim hasonló hatásossági profilt mutatott, mint a napi kétszeri 70 mg-os rezsim, de kedvezőbb volt a biztonságossági profilja.

6b táblázat: Válogatás a 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban jelentett mellékhatásokból: előrehaladott fázisú CML és Ph+ ALL^a

Javasolt kifejezés	140 mg naponta egyszer n = 304	
	Valamennyi fokozat	3./4. fokozatú
	Betegek százalékos aránya (%)	
Hasmenés	28	3
Folyadékretenció	33	7
Superficialis oedema	15	< 1
Pleuralis folyadékgyülem	20	6
Generalizált oedema	2	0
Pangásos szívelégtelenség /szívműködési zavar ^b	1	0
Pericardialis folyadékgyülem	2	1
Pulmonalis oedema	1	1
Vérzés	23	8
Gastrointestinalis vérzés	8	6

^a A 3. fázisú, dózisoptimalizációs vizsgálat eredményeit a javasolt, napi egyszeri 140 mg-os kezdő adagot kapó populációból (n = 304) jelentették a vizsgálat 2. évben végzett utolsó kontrollvizsgálatakor.

^b Beleértve az alábbiakat is: ventriculáris dysfunctio, szívelégtelenség, pangásos szívelégtelenség, cardiomyopathia, congestiv cardiomyopathia, diastolés dysfunctio, csökkent ejectió frakció és kamrai elégtelenség.

Ezen kívül két, további vizsgálatban összesen 161 Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati beteg részvételével is vizsgálták a kemoterápiával kombinációban alkalmazott SPRYCEL-t. A pivotális vizsgálatban 106 gyermekgyógyászati beteg részesült kemoterápiával kombinációban alkalmazott, folyamatos adagolási rend szerinti SPRYCEL-kezelésben. Egy szupportív vizsgálatban 55 gyermek- és serdülőkorú betegből 35 részesült kemoterápiával kombinációban alkalmazott szakaszos adagolási rend szerinti SPRYCEL-kezelésben (két hét kezelés után egy vagy két hét szünet), és 20 beteg részesült kemoterápiával kombinációban alkalmazott folyamatos adagolási rend szerinti SPRYCEL-kezelésben. A 126, Ph+ ALL-ben szenvedő, folyamatos adagolási rend szerinti SPRYCEL-lel kezelt gyermekgyógyászati betegcsoportban a kezelés medián időtartama 23,6 hónap volt (tartomány: 1,4–33 hónap).

A 126, folyamatos adagolási rend szerint kezelt, Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú beteg közül 2-nél (1,6%) tapasztaltak a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatásokat. E két gyermekgyógyászati vizsgálat során a folyamatos adagolási rend szerint kezelt betegeknél $\geq 10\%$ -os gyakorisággal előforduló jelentett mellékhatásokat a 7. táblázat mutatja. Kiemelendő, hogy ebben a betegcsoportban pleuralis folyadékgyülemet 7 betegnél (5,6%) jelentettek, ezért ezt a táblázat nem tartalmazza.

7. táblázat: A Ph+ ALL-ban szenvedő, kemoterápiával kombinációban alkalmazott, folyamatos adagolási rend szerinti SPRYCEL-kezelésben részesülő gyermek- és serdülőkorú betegek $\geq 10\%$ -ánál jelentett mellékhatások (n = 126)^a

Mellékhatások	Betegek százaléka (%)	
	Minden fokozat	3./4. fokozatú
láz	27,0	26,2
hányinger	20,6	5,6
hányás	20,6	4,8
hasi fájdalom	14,3	3,2
hasmenés	12,7	4,8
láz	12,7	5,6
fejfájás	11,1	4,8
csökkent étvágy	10,3	4,8
fáradtság	10,3	0

^a A 2. pivotális vizsgálatban a 106 betegből 24 legalább egyszer kapott belsőleges szuszpenzióhoz való por gyógyszerformát, és közülük 8 kizárólag a belsőleges szuszpenzióhoz való por gyógyszerformát kapta.

Laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérései

Haematológiai paraméterek

3. fázisú vizsgálatban újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegeknél 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltéréseket jelentettek, minimum 12 hónapos követés után, a SPRYCEL-t szedő betegeknél: neutropeniát (21%), thrombocytopeniát (19%), és anaemiát (10%). Minimum 60 hónapos követés után a neutropenia, a thrombocytopenia és az anaemia kumulatív aránya sorrendben 29%, 22% és 13% volt.

A SPRYCEL-kezelést kapó, 3. vagy 4. fokozatú myelosuppressziót mutató, újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegek az adagolás rövid megszakítása és/vagy dóziscsökkentés után általában rendbe jöttek, és a kezelést a betegek 1,6%-ánál kellett véglegesen leállítani, minimum 12 hónapos követés után. Minimum 60 hónapos követés után a kezelés 3. vagy 4. fokozatú myelosuppressio miatti végleges leállításának kumulatív aránya 2,3% volt.

A korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló CML-es betegeknél a cytopeniák (thrombocytopenia, neutropenia és anaemia) a CML állandó velejárói. Jóllehet a cytopeniák előfordulása egyértelműen függött a betegség stádiumától is. A 3. és 4. fokozatú haematológiai eltérések gyakorisága a 8. táblázatban található.

8. táblázat: CTC 3. és 4. fokozatú haematológiai laboratóriumi eltérések a korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegekkel elvégzett klinikai vizsgálatokban^a

	Betegek százaléka (%)			
	Krónikus fázis (n = 165) ^b	Akcelerált fázis (n = 157) ^c	Myeloid blastos fázis (n = 74) ^c	Lymphoid blastos fázis és Ph+ ALL (n = 168) ^c
Haematológiai paraméterek				
Neutropenia	36	58	77	76
Thrombocytopenia	23	63	78	74
Anaemia	13	47	74	44

^a A 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálat eredményeit a vizsgálat 2. évben végzett utolsó kontrollvizsgálatkor jelentették.

^b A CA180-034 vizsgálat eredményei a napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett.

^c A CA180-035 vizsgálat eredményei a napi egyszeri 140 mg-os javasolt kezdő dózis mellett.

CTC fokozatok: neutropenia (3-as fokozat: $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, 4-es fokozat: $< 0,5 \times 10^9/l$); thrombocytopenia (3-as fokozat: $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, 4-es fokozat: $< 25 \times 10^9/l$); anaemia (hemoglobin 3-as fokozat $\geq 65 - < 80$ g/l, 4-es fokozat < 65 g/l).

A napi egyszeri 100 mg-os dózissal kezelt betegek között a kumulatív 3. vagy 4. fokozatú cytopeniák aránya a 2. és 5. évben hasonló volt, köztük: a neutropenia (35% vs. 36%), a thrombocytopenia (23% vs. 24%) és az anaemia (13% vs. 13%).

Azon betegek állapota, akiknél 3. vagy 4. fokozatú myelosuppressio alakult ki, az rendszerint gyorsan rendeződött az adagolás átmeneti felfüggesztését és/vagy a dózis csökkentését követően és a kezelés végleges abbahagyása csak a betegek 5%-ánál vált szükségessé. A legtöbb beteg a myelosuppressio további jele nélkül folytatta a kezelést.

Biokémiai paraméterek

Újonnan diagnosztizált krónikus CML-ben szenvedő SPRYCEL-lel kezelt betegeknél 3. vagy 4. fokozatú hypophosphataemiát jelentettek az esetek 4%-ában valamint a transzaminázok, kreatinin és a bilirubin szintjének 3. vagy 4. fokozatú emelkedését a betegek kevesebb, mint 1%-ában, minimum 12 hónapos követés után. Minimum 60 hónapos követés után a 3. vagy 4. fokozatú hypophosphataemia kumulatív aránya 7% volt, a 3. vagy 4. fokozatú kreatinin- és bilirubinszint-emelkedés 1% volt, a 3. vagy 4. fokozatú transzaminázszint-emelkedés pedig 1% maradt. Ezen biokémiai laboratóriumi paraméterek miatt egy esetben sem kellett megszakítani a SPRYCEL-kezelést.

Kétéves követés

A transzaminázok és a bilirubin szintjének 3. vagy 4. fokozatú emelkedését a krónikus fázisú CML-es (rezisztens vagy imatinibet nem toleráló) betegek 1%-ánál jelentették, de ezek szintjének emelkedését gyakrabban (1–7%) jelentették előrehaladott CML és Ph+ ALL esetén. Az eltérések általában jól kezelhetők voltak a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával. A 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban krónikus fázisú CML esetén a transzaminázok és a bilirubin szintjének 3. vagy 4. fokozatú emelkedését jelentették a betegek $\leq 1\%$ -ánál, hasonlóan alacsony előfordulással a négy kezelt csoportban. A 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban előrehaladott fázisú CML és Ph+ ALL esetén minden kezelt csoportban a betegek 1–5%-ánál a transzaminázok és a bilirubin szintjének 3. vagy 4. fokozatú emelkedését jelentették.

3. vagy 4. fokozatú átmeneti hypocalcaemia fordult elő a klinikai vizsgálat valamely szakaszában azon SPRYCEL-lel kezelt betegek 5%-ánál, akiknél a vizsgálat megkezdésekor normál szintet mértek. Általánosságban leszögezhető, hogy nem volt összefüggés a csökkent kalciumszint és a klinikai tünetek között. A 3. vagy 4. fokozatú hypocalcaemia gyakran jól befolyásolható volt orális kalcium pótlással. 3. vagy 4. fokozatú hypocalcaemiát, hypokalaemiát és hypophosphataemiát jelentettek a CML összes fázisában szenvedő betegnél, de emelkedett gyakorisággal jelentették a myeloid vagy lymphoid blastos fázisú CML-es és Ph+ ALL-es betegeknél. A kreatininszint 3. vagy 4. fokozatú emelkedését jelentették a krónikus fázisú CML-es betegek $< 1\%$ -ánál, míg az előrehaladott fázisú CML-es betegeknél ennél nagyobb gyakorisággal, 1–4%-ban.

Gyermekek és serdülők

A Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a SPRYCEL monoterápia alkalmazásakor a biztonságossági profil összehasonlítható volt a felnőtteknél észlelt biztonságossági profillal. A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a kemoterápiával kombinációban alkalmazott SPRYCEL biztonságossági profilja konzisztens volt a felnőtteknél alkalmazott SPRYCEL ismert biztonságossági profiljával, és a kemoterápia várt hatásaival, kivéve, hogy a gyermekgyógyászati betegeknél alacsonyabb volt a pleurális folyadékgyülem előfordulási aránya, mint a felnőtteknél.

A gyermekgyógyászati CML-vizsgálatokban a laboratóriumi eltérések aránya konzisztens volt a laboratóriumi paraméterek felnőtteknél ismert profiljával.

A gyermekgyógyászati ALL-vizsgálatokban a laboratóriumi eltérések aránya konzisztens volt a laboratóriumi paraméterek felnőtteknél ismert profiljával egy akut leukémiában szenvedő, kemoterápiás kezelésben részesülő beteg kontextusában.

Különleges betegcsoportok

Míg a SPRYCEL biztonságossági profilja az időseknél a fiatalabb populációéhoz hasonló volt, a 65 éves és idősebb betegek nagyobb valószínűséggel tapasztalják a gyakran jelentett mellékhatásokat, mint például a fáradtságot, a pleurális folyadékgyülemet, a dyspnoét, köhögést, a tápcsatorna alacsonyabb szakaszairól származó vérzést és az étvágyzavart, és nagyobb valószínűséggel tapasztalnak kevésbé gyakran jelentett mellékhatásokat, mint például hasi distenziót, szédülést, pericardialis folyadékgyülemet, pangásos szívelégtelenséget és testtömeg-csökkenést, ezért náluk szoros ellenőrzés szükséges (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

SPRYCEL-túlادagolással szerzett tapasztalatok a klinikai vizsgálatok izolált eseteiből származnak. Két betegnél számoltak be egy hetes, napi 280 mg-os dasatinib bevitellel járó, legnagyobb mértékű túlادagolásról, amely mindkét esetben jelentős trombocytaszám-csökkenéssel járt. Mivel a dasatinib 3. vagy 4. fokozatú myelosuppressióval társul (lásd 4.4 pont), azokat a betegeket, akik az ajánlott adagnál magasabb dózisban veszik azt be, myelosuppressio irányában szoros megfigyelés alatt kell tartani, és a megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek; proteinkináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EA02

Farmakodinámiás tulajdonságok

A dasatinib gátolja a BCR-ABL-kinázt és az SRC-családba tartozó kinázokat, valamint számos más, szelektált oncogen-kinázt, beleértve a c-KIT-, ephrin- (EPH) receptorkinázokat, és a PDGFβ receptort. A dasatinib már szubnanomoláris koncentrációban (0,6–0,8 nM) is hatékony BCR-ABL kinázinhibitor. Egyaránt kötődik a BCR-ABL enzim inaktív és aktív formájához.

Hatásmechanizmus

In vitro, a dasatinib aktív az olyan leukaemiás sejtvonalakkal szemben, amelyek a betegség imatinib iránt érzékeny és rezisztens variánsait reprezentálják. Ezek a nem klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a dasatinib képes leküzdeni az imatinib rezisztencia azon formáit, amelyeket a BCR-ABL fokozott expressziója, BCR-ABL-kináz domainmutációk, az alternatív jelátviteli folyamatok aktivációja, beleértve az SRC családba tartozó kinázok (LYN, HCK), és Multidrug Rezisztencia gén fokozott expressziója eredményez. Azonfelül a dasatinib a SRC családba tartozó kinázokat is szubnanomoláris koncentrációkban gátolja.

In vivo, egymástól független kísérletekben CML rágcslómodelljeit alkalmazva, a dasatinib meggátolta a CML krónikus fázisból blastos fázisba történő progresszióját, és meghosszabbította azoknak az egereknek a túlélését, amelyek CML-es betegekből származó különböző lokalizációjú (beleértve a központi idegrendszert is) sejtvonalakat hordoztak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az 1. fázisú vizsgálatban haematológiai és citogenetikai válaszokat észleltek a CML valamennyi fázisában és Ph+ ALL-ban az első 84 kezelt és 27 hónapon át követett betegben. A válaszok tartósak bizonyultak a CML és a Ph+ ALL valamennyi fázisában.

Négy egykarú, nem kontrollos, nyílt, II. fázisú klinikai vizsgálatban határozták meg a dasatinib biztonságosságát és hatásosságát olyan krónikus, akcelerált vagy myeloid blasztos fázisban levő CML-es betegeken, akik az imatinib terápiára nem reagáltak vagy azt nem tolerálták. Egy randomizált, nem-összehasonlító jellegű vizsgálatot végeztek olyan krónikus fázisú betegekkal, akik az előzetes 400 vagy 600 mg imatinib terápiára nem reagáltak. A dasatinib kezdő dózisa naponta kétszer 70 mg volt. A hatékonyság növelése vagy a toxicitás kivédése céljából lehetőség volt dózismódosításokra (lásd 4.2 pont).

A naponta egyszer és kétszer alkalmazott dasatinib hatásosságának összehasonlítására két randomizált, nyílt, 3. fázisú vizsgálatot végeztek. Ezen kívül egy nyílt, randomizált, összehasonlító 3. fázisú vizsgálatot folytattak le újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegeknél.

A dasatinib hatásossága a haematologiai és citogenetikai válaszok arányán alapul.

A válasz tartóssága és a becsült túlélési arány további bizonyítékot szolgáltat a dasatinib klinikailag kedvező hatására.

Összesen 2712 beteget vizsgáltak a klinikai vizsgálatok során, közülük 23% volt 65 éves vagy idősebb, és 5% volt 75 éves vagy idősebb.

CML krónikus fázisa – Újonnan diagnosztizált

Egy nemzetközi, nyílt, multicentrikus, randomizált, 3. fázisú összehasonlító vizsgálatot végeztek újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es felnőtt betegekről részvételével. A betegeket naponta egyszer 100 mg SPRYCEL vagy naponta egyszer 400 mg imatinib-kezelésre randomizálták. Az elsődleges végpont a megerősített teljes citogenetikai válasz (cCCyR) volt 12 hónapon belül. A másodlagos végpontok a következők voltak: a cCCyR időtartama (a válasz időtartamának mérőszáma), a jelentős molekuláris válasz (MMR) aránya, az MMR kialakulásáig eltelt idő, a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS). A további releváns hatásossági eredmények a CCyR és a teljes molekuláris válasz (CMR) aránya volt. A vizsgálat folyamatban van.

Összesen 519 beteget randomizáltak a kezelési csoportokba: 259-et a SPRYCEL-, 260-at pedig az imatinib-csoportba. A kiindulási jellemzők a két kezelési csoportban kiegyenlítették voltak az életkor (medián életkor 46 év a SPRYCEL-csoportban és 49 év az imatinib-csoportban, sorrendben a betegek 10 és 11%-a volt 65 éves vagy annál idősebb), a nem (sorrendben 44 és 37% nő) és az etnikai hovatartozás (sorrendben 51 és 55% kaukázusi, 42 és 37% ázsiai) tekintetében. A kiinduláskor a Hasford-pontszámok eloszlása hasonló volt a SPRYCEL és az imatinib kezelési csoportban (alacsony kockázat: 33% és 34%; közepes kockázat: 48% és 47%; nagy kockázat: 19% és 19%).

Minimum 12 hónapos követéssel a SPRYCEL-csoportba randomizált betegek 85%-a, valamint az imatinib-csoportba randomizált betegek 81%-a kapta továbbra is az elsővonalbeli kezelést. A betegség progressziója miatt a SPRYCEL-kezelést kapó betegek 3%-ánál és az imatinibbel kezelt betegek 5%-ánál kellett 12 hónapon belül leállítani a kezelést.

Minimum 60 hónapos követéssel a SPRYCEL-csoportba randomizált betegek 60%-a, valamint az imatinib-csoportba randomizált betegek 63%-a kapta továbbra is az elsővonalbeli kezelést. A betegség progressziója miatt a SPRYCEL-kezelést kapó betegek 11%-ánál és az imatinibbel kezelt betegek 14%-ánál kellett 60 hónapon belül leállítani a kezelést.

A hatásossági adatokat a 9. táblázatban mutatjuk be. A kezelés első 12 hónapjában a SPRYCEL-csoportban statisztikailag szignifikánsan több beteg érte el a cCCyR-t az imatinib-csoporthoz képest. A SPRYCEL hatásossága valamennyi alcsoportban egyöntetűen igazolódott, beleértve az életkor, a nem és a kiindulási Hasford-pontszám szerinti alcsoportokat.

9. táblázat: Az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegeknél egy 3. fázisú vizsgálatból kapott hatásossági eredmények

	SPRYCEL n = 259	imatinib n = 260	p-érték
Válaszarány (95%-os CI)			
Citogenetikai válasz			
12 hónapon belül			
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)	—
24 hónapon belül			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
36 hónapon belül			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
48 hónapon belül			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
60 hónapon belül			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88%	83,8%	—
Jelentős molekuláris válasz^c			
12 hónapon belül	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
24 hónapon belül	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	—
36 hónapon belül	69,1% (63,1–74,7)	56,2% (49,9–62,3)	—
48 hónapon belül	75,7% (70,0–80,8)	62,7% (56,5–68,6)	—
60 hónapon belül	76,4% (70,8–81,5)	64,2% (58,1–70,1)	p = 0,0021
Relatív hazard (HR)			
12 hónapon belül (99,99%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,55 (1,0–2,3)		p< 0,0001*
Az MMR-ig eltelt idő	2,01 (1,2–3,4)		p< 0,0001*
A cCCyR időtartama	0,7 (0,4–1,4)		p< 0,035
24 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,49 (1,22–1,82)		—
Az MMR-ig eltelt idő	1,69 (1,34–2,12)		—
A cCCyR időtartama	0,77 (0,55–1,10)		—
36 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,48 (1,22–1,80)		—
Az MMR-ig eltelt idő	1,59 (1,28–1,99)		—
A cCCyR időtartama	0,77 (0,53–1,11)		—
48 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,45 (1,20–1,77)		—
Az MMR-ig eltelt idő	1,55 (1,26–1,91)		—
A cCCyR időtartama	0,81 (0,56–1,17)		—
60 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,46 (1,20–1,77)		p = 0,0001
Az MMR-ig eltelt idő	1,54 (1,25–1,89)		p < 0,0001
A cCCyR időtartama	0,79 (0,55–1,13)		p = 0,1983

^a Az igazolt teljes citogenetikai válasz (cCCyR) meghatározása: két egymást követő alkalommal (legalább 28 nap különbséggel) észlelt válasz.

^b A teljes citogenetikai válasz (CCyR) egyetlen citogenetikai csontvelő értékelésen alapul.

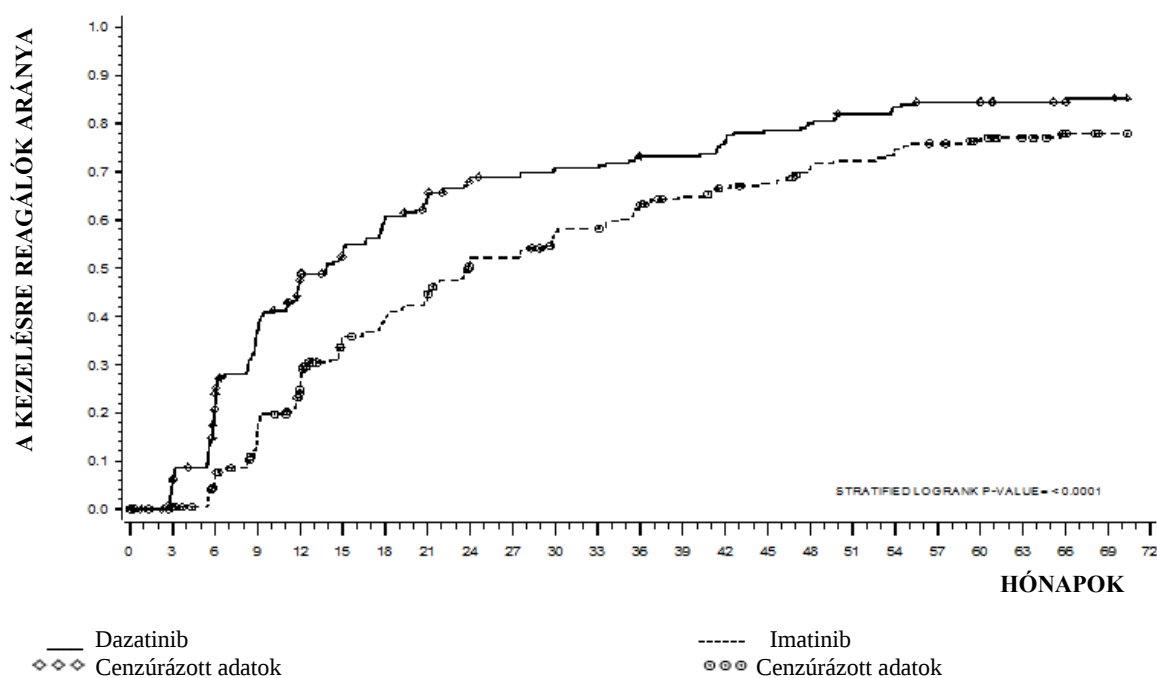
^c A jelentős molekuláris válasz meghatározása (bármely időpontban): 0,1% alatti BCR-ABL arányok a nemzetközi szinten standardizált perifériás vérmintákból elvégzett RQ-PCR alapján. Ezek olyan kumulatív arányok, amelyek a meghatározott időkereten belüli minimális követési időt reprezentálják.

* A Hasford-pontszámra korrigált és jelzett statisztikai szignifikancia egy előre meghatározott névleges szignifikanciaszint esetén.
CI = konfidenciaintervallum

60 hónapos követés után a cCCyR-ig eltelt medián idő 3,1 hónap volt a SPRYCEL-csoportban és 5,8 hónap az imatinib-csoportban, igazolt CCyR esetén. 60 hónapos követés után az MMR-ig eltelt medián idő 9,3 hónap volt a SPRYCEL-csoportban és 15,0 hónap az imatinib-csoportban, MMR esetén. Ezek az eredmények megfeleltek a 12., 24. és 36. hónapban kapottaknak.

A jelentős molekuláris válaszig (MMR) eltelt időt az 1. ábra mutatja egy grafikonon. A jelentős molekuláris válaszig eltelt idő következetesen rövidebb volt a dazatinibbel kezelt betegeknél, mint az imatinibbel kezelt betegeknél.

1. ábra: A jelentős molekuláris válaszig (MMR) eltelt idő Kaplan–Meier-féle becslése

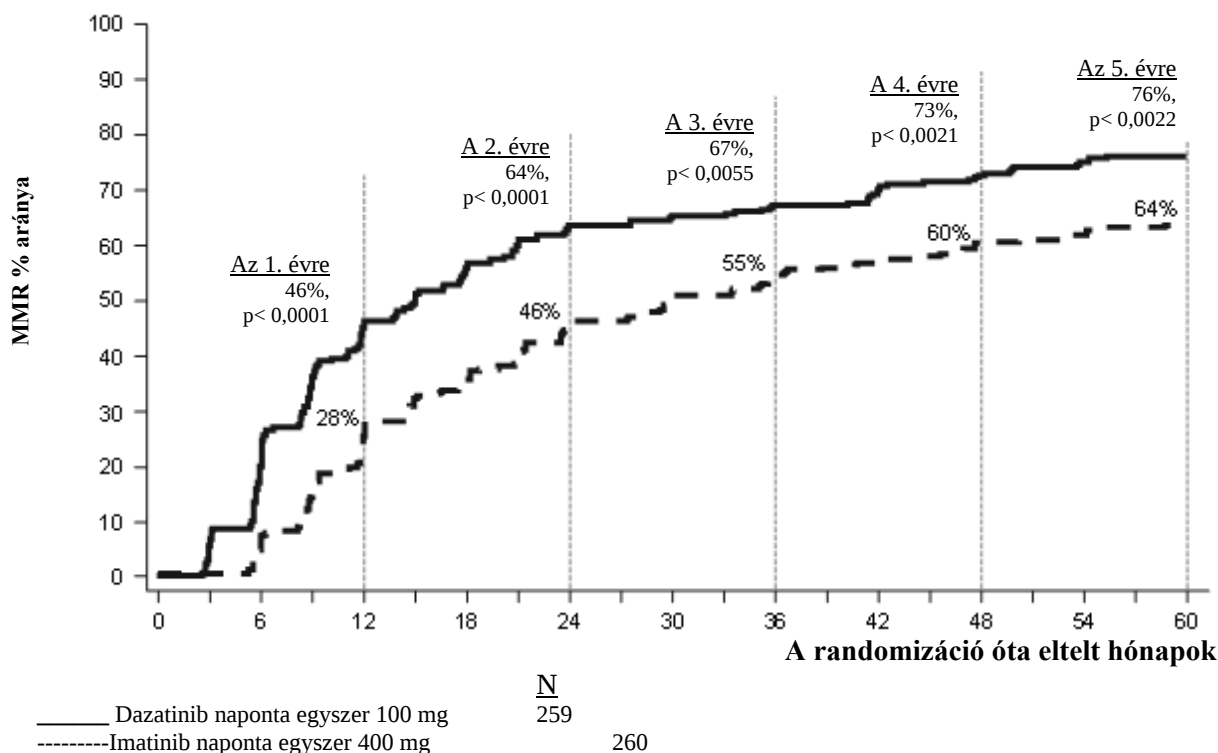


CSOPORT	# KEZELÉSRE REAGÁLÓK / # RANDOMIZÁLT	RELATÍV HAZÁRD (95%-os CI)
Dazatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dazatinib jobb, mint az imatinib		1,54 (1,25 – 1,89)

A cCCyR aránya a SPRYCEL és imatinib kezelési csoportokban 3 (54% és 30%), 6 (70% és 56%), 9 (75% és 63%), 24 (80% és 74%), 36 (83% és 77%), 48 (83% és 79%) és 60 (83% és 79%) hónapon belül megfelelt az elsődleges végpontnak. Az MMR aránya a SPRYCEL és imatinib kezelési csoportokban 3 (8% és 0,4%), 6 (27% és 8%), 9 (39% és 18%), 12 (46% és 28%), 24 (64% és 46%), 36 (67% és 55%), 48 (73% és 60%) és 60 (76% és 64%) hónapon belül ugyancsak megfelelt az elsődleges végpontnak.

A jelentős molekuláris válaszarányokat meghatározott időpontokban a 2. ábra mutatja egy grafikonon. A jelentős molekuláris válaszarányok következetesen magasabbak volt a dazatinibbel kezelt betegeknél, mint az imatinibbel kezelt betegeknél.

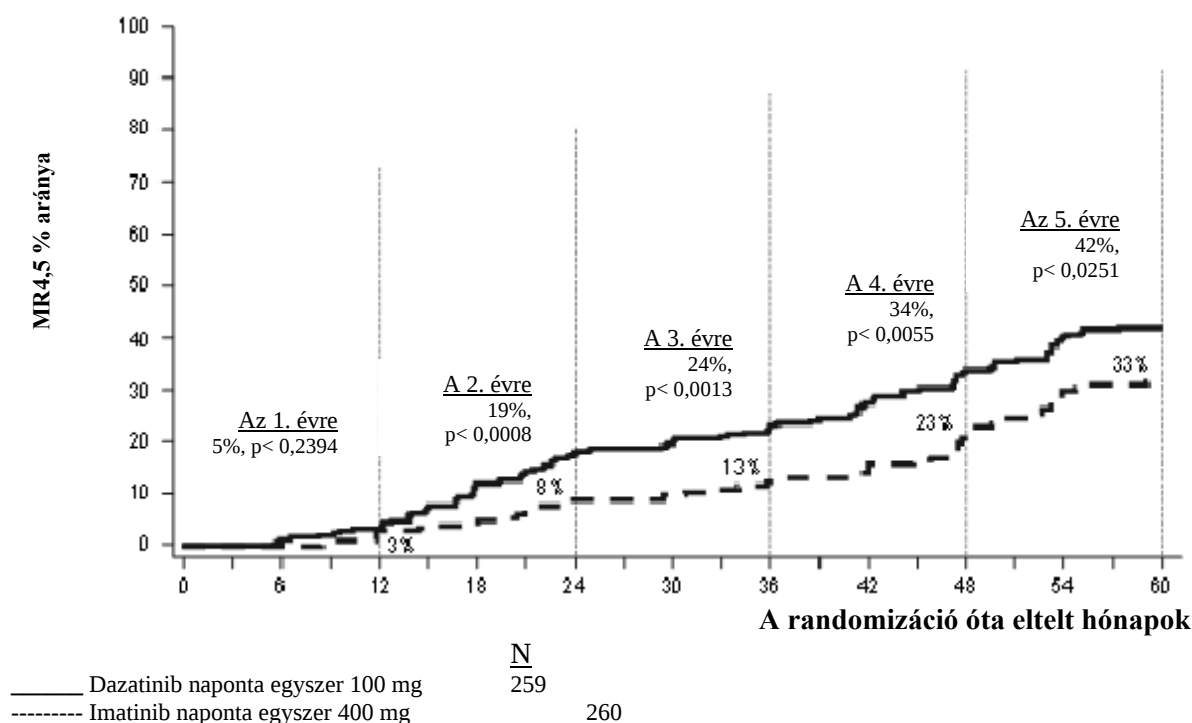
2. ábra: Az idő múlásával mutató jelentős molekuláris válaszarányok (MMR-arányok) - minden randomizált beteg egy újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel végzett 3. fázisú vizsgálatban



A bármely időpontban $\leq 0,01\%$ -os (4-log-csökkenés) BCR-ABL-arányt elérő betegek aránya magasabb volt a SPRYCEL-csoportban, mint az imatinib-csoportban (54,1% versus 45%). A bármely időpontban $\leq 0,0032\%$ -os (4,5-log-csökkenés) BCR-ABL-arányt elérő betegek aránya magasabb volt a SPRYCEL-csoportban, mint az imatinib-csoportban (44% versus 34%).

Az MR4,5 arányokig eltelt időt a 3. ábra mutatja egy grafikonon. Az idő múlásával mutató MR4,5 arányok következetesen magasabbak volt a dazatinibbel kezelt betegeknél, mint az imatinibbel kezelt betegeknél.

3. ábra: Az idő múlásával mutató MR4,5-arányok - minden randomizált beteg egy újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő beteggel végzett 3. fázisú vizsgálatban



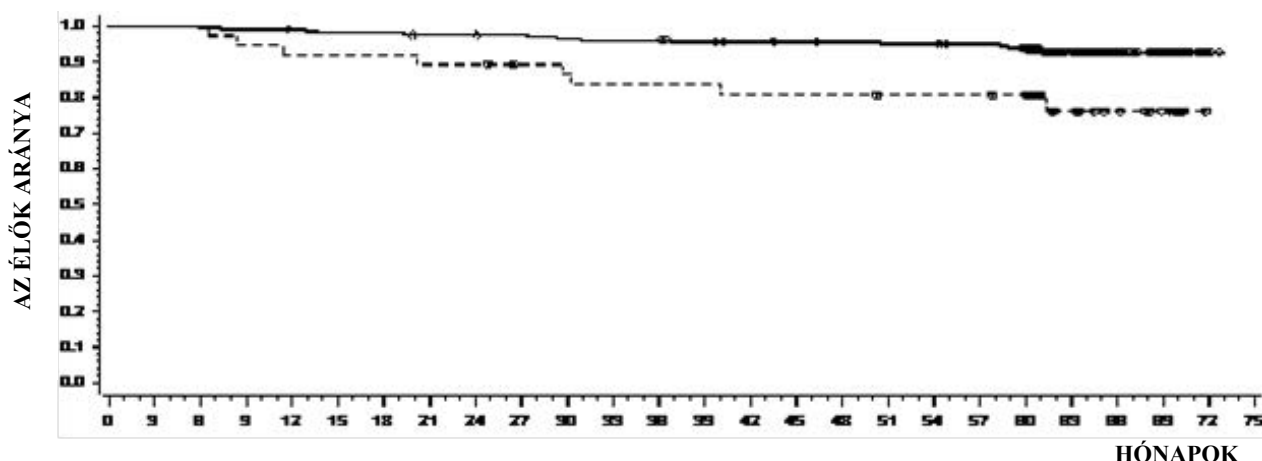
A Hasford-pontszámmal meghatározott MMR-arány bármely időpontban, minden kockázati csoportban magasabb volt a SPRYCEL-csoportban, mint az imatinib-csoportban (alacsony kockázat: 90% és 69%; közepes kockázat: 71% és 65%; magas kockázat: 67% és 54%, a megadott sorrendben).

Egy további analízis szerint, több dazatinibbel kezelt beteg (84%) ért el korai molekuláris választ (meghatározása BCR-ABL-szintek alapján $\leq 10\%$ a 3. hónapban) az imatinibbel kezelt betegekhez képest (64%). Azoknál a betegeknél, akik korai molekuláris választ értek el, kisebb volt a transzformáció kockázata, magasabb arányú volt a progressziómentes túlélés (PFS) és magasabb arányú volt a teljes túlélés (OS), ahogy azt a 10. táblázat mutatja.

10. táblázat: Dazatinibbel kezelt betegek BCR-ABL $\leq 10\%$ és $>10\%$ a 3. hónapban		
Dazatinib N = 235	Betegek BCR-ABL $\leq 10\%$ szinttel a 3. hónapban	Betegek BCR-ABL $> 10\%$ szinttel a 3. hónapban
Betegek száma (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transzformáció a 60. hónapban, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
PSF aránya a 60. hónapban (95%-os CI)	92,0% (89,6; 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
OS aránya a 60. hónapban (95%-os CI)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

A teljes túlélés-arányokat a meghatározott időpontokban a 4. ábra mutatja egy grafikonon. A teljes túlélés aránya következetesen magasabb volt azoknál a dazatinibbel kezelt betegeknél, akik a 3. hónapban $\leq 10\%$ -os BCR-ABL-szintet értek el, mint azoknál, akik nem.

4. ábra: A teljes túlélés jellemző pontdiagramja BCR-ABL-szintenként ($\leq 10\%$ vagy $> 10\%$) a 3. hónapban egy újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel végzett 3. fázisú vizsgálatban



Veszélyeztetett betegek

$\leq 10\%$	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

— $\leq 10\%$
◆◆◆ Cenzúrázott

----- $> 10\%$
◆◆◆ Cenzúrázott

CSOPORT	# HALÁLOZÁS/ # Land betegek	MEDIÁN (95%-os CI)	RELATÍV HAZÁRD (95%-os CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(. -.)	
$> 10\%$	8/37	.(. -.)	0,29 (0,12–0,69)

A betegség progressziójának meghatározása az alábbiak szerint történt: a megfelelő terápia ellenére emelkedő fehérvérsejtszám, CHR-vesztés, részleges CyR vagy CCyR, súlyosbodás akcelerált vagy blasztos fázisba, illetve halálozás. A becült 60 hónapos PFS arány 88,9% (CI: 84%–92,4%) volt mind a dasatinib, mint pedig az imatinib kezelési csoportban. A 60. hónapban az akcelerált vagy blasztos fázisba történő átalakulás kevesebb dasatinibbel kezelt betegnél következett be ($n = 15$; 5,8%), mint imatinibbel kezelt betegnél ($n = 14$; 5%). A becült 60 hónapos túlélés a dasatinibbel és az imatinibbel kezelt betegeknél sorrendben 90,9% (CI: 86,6%–93,8%) és 89,6% (CI: 85,2%– 92,8%) volt. A dasatinib és az imatinib között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a teljes túlélésben (HR 1,01; 95%-os CI: 0,58–1,73; $p = 0,9800$) és a progressziómentes túlélésben (HR 1,00, 95%-os CI: 0,58–1,72, $p = 0,9998$).

Azoknál a betegeknél, akik a betegség progressziójáról számoltak be, vagy akik abbahagyták a dasatinib vagy az imatinib terápiát, BCR-ABL szekvencia-meghatározást végeztek a betegektől levett, rendelkezésre álló vérmintákból. Mindkét kezelési karon hasonló mutációs arányt figyeltek meg. A dasatinibbel kezelt betegeknél megfigyelt mutációk a T315I, F317I/L és V299L voltak. Másfajta mutációkat mutattak ki az imatinib kezelési karon. *In vitro* adatok alapján a dasatinib nem mutatott aktivitást a T315I mutációval szemben.

CML krónikus fázisa – A korábbi imatinib-kezeléssel szembeni rezisztencia

Két klinikai vizsgálatot végeztek olyan betegeken, akik az imatinib terápiára rezisztensek voltak vagy azt nem tolerálták. Ezekben a vizsgálatokban az elsődleges hatékonysági végpont a „jelentős/major citogenetikai válasz” (Major Cytogenetic Response: MCyR) volt.

1. vizsgálat

Egy nyílt, randomizált, nem összehasonlító jellegű multicentrikus vizsgálatot végeztek olyan betegeken, akik a kezdeti 400 vagy 600 mg imatinib-terápiára nem reagáltak. A betegeket (2:1 arányban) a dasatinib- (napi kétszer 70 mg) vagy az imatinib- (napi kétszer 400 mg) csoportba randomizálták. Az alternatív kezelési karba való áthelyezés (crossover) akkor volt lehetséges, ha a betegség progressziója nyilvánvalóvá vált vagy intolerancia lépett fel, amely dózismódosítással nem volt kiküszöbölhető. Az elsődleges végpont a MCyR volt a 12. héten. 150 betegre vonatkozóan

nyertek adatokat: ezek közül 101-et randomizáltak a dasatinib-csoportba, 49-et pedig az imatinib-csoportba (valamennyi imatinib-rezisztens volt). A diagnózis és a randomizáció között eltelt medián időtartam 64 hónap volt a dasatinib-csoportban, és 52 hónap volt az imatinib-csoportban. Valamennyi beteg extenzív előzetes kezelésben részesült. Előzetesen az imatinibra teljes haematológiai válasz (CHR) a betegek 93%-ánál alakult ki. Előzetesen imatinibre MCyR 28% illetve 29%-ban jött létre a dasatinib illetve az imatinib karokba beválasztott betegeknel. A dasatinib-kezelés átlagos időtartama 23 hónap (a betegek 44%-át > 24 hónapig kezelték), az imatinib-kezelés átlagos időtartama 3 hónap volt (a betegek 10%-át kezelték > 24 hónapig). A dasatinib karban a betegek 93%-a ért el CHR-t a crossover-t megelőzően és az imatinib karban a betegek 82%-a ért el CHR-t a crossover-t megelőzően.

3 hónap elteltével gyakrabban tapasztaltak MCyR-t a dasatinib karban (36%), mint az imatinib karban (29%). Jelentős különbség, hogy a betegek 22%-ánál jelentettek „teljes citogenetikai választ” (Complete Cytogenetic Response: CCyR) a dasatinib karban, míg az imatinib karban csak 8% ért el a CCyR-t. A hosszabb kezeléssel és követéssel (átlagosan 24 hónap) MCyR-t a dasatinib-kezelésben részesült betegek 53%-a (CCyR 44%-ban) és az imatinib-kezelésben részesült betegek 33%-a (CCyR 18%-ban) ért el a crossover előtt. Azon betegek közül akik a vizsgálatba való bevonást megelőzően 400 mg imatinibet kaptak, 61% ért el a MCyR-t a dasatinib-csoportban és 50% az imatinib-csoportban. A Kaplan-Meier értékelés alapján, azon betegek aránya, akiknél a MCyR 1 évig fennmaradt 92% (95%-os CI: [85%–100%]) volt a dasatinib, (CCyR 97%, 95%-os CI: [92%–100%]) és 74% (95%-os CI: [49%–100%]) volt az imatinib mellett (CCyR 100%). Azon betegek aránya, akiknél a MCyR 18 hónapig fennmaradt 90% (95%-os CI: [82%–98%]) volt a dasatinib (CCyR 94%, 95%-os CI: [87%–100%]) és 74% (95%-os CI: [49%–100%]) volt az imatinib mellett (CCyR 100%).

A Kaplan-Meier értékelés alapján, azon betegek aránya, akiknél 1 éves „progressziómentes túlélést” (Progression Free Survival: PFS) érték el, 91% (95%-os CI: [85%–97%]) volt a dasatinib és 73% (95%-os CI: [54%–91%]) volt imatinib mellett. Azon betegek aránya, akiknél 2 éves PFS-t értek el 86% (95%-os CI: [78%–93%]) volt a dasatinib és 65% (95%-os CI: [43%–87%]) volt az imatinib mellett.

A dasatinib karban az összes beteg 43%-ánál, míg az imatinib kar betegeinek 82%-ánál bizonyult a kezelés elégtelennek, amit a betegség progressziójaként vagy másik kezelésre való áttérésként definiáltak (a terápiás válasz hiánya, a vizsgálati gyógyszerkészítmény iránti intolerancia, stb.).

A jelentős/major molekuláris válasz (meghatározása szerint a perifériás vérmintában RQ-PCR-rel mérve a BCR-ABL/kontroll transzkriptátumok $\leq 0,1\%$) a crossover előtt a dasatinib mellett 29% és az imatinib mellett 12% volt.

2. vizsgálat

Egy nyílt, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek imatinib-rezisztens vagy azt nem toleráló betegeken. (pl. olyan betegek, akiknél imatinib-kezelés során jelentős toxicitást tapasztaltak, ami eleve kizárta a további kezelést).

Összesen 387 beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (288 imatinib rezisztens és 99 intoleráns). A diagnózis és a kezelés kezdete között átlagosan 61 hónap telt el. A betegek többsége (53%) előzetes imatinib-kezelésben részesült több mint 3 éven át. A legtöbb rezisztens beteg (72%) > 600 mg imatinibot kapott. Az imatinibon kívül a betegek 35%-a kapott előzetesen citotoxikus kemoterápiát, 65%-a előzetesen interferont és 10% esett át előzetesen összejt transzplantáción. A betegek 38%-ánál voltak kimutathatók a kiinduláskor olyan mutációk, amelyek az imatinib rezisztencia kialakulásáért felelősek. A dasatinib-kezelés medián időtartama 24 hónap volt a több mint 24 hónapig kezelt betegek 51%-ánál. A hatékonyságra vonatkozó adatok a 11. táblázatban találhatók. Az imatinib-rezisztens betegek 55%-a és az imatinib-intoleráns betegek 82%-a ért el MCyR-t. Minimum 24 hónapos utánkövetéssel a 240 MCyR-t mutató betegből 21-nél észleltek progressziót. A medián MCyR időtartamot nem érték el.

A Kaplan-Meier-becsülés alapján a betegek 95%-ánál maradt fenn a MCyR 1 (95%-os CI: [92%–98%]), és 88%-uknál 2 évig (95%-os CI: [83%–93%]). Azon betegek aránya, akiknél a CCyR 1 évig maradt fenn 97% volt (95%-os CI: [94%–99%]), 90% (95%-os CI: [86%–95%]) pedig akiknél 2 évig.

Az olyan imatinib-rezisztens betegek 42%-ánál, akik az imatinibbel előzetesen nem értek el MCyR-t (n = 188), sikerült MCyR-t elérni dasatinib-kezelés mellett.

A vizsgálatba bevont betegek 38%-ánál összesen 45 különböző BCR-ABL mutáció volt kimutatható. Azon betegeknél, akiknél a T315I kivételével különböző, imatinib-rezisztenciával összefüggésbe hozható BCR-ABL mutációk voltak kimutathatók, teljes haematológiai válasz vagy MCyR volt elérhető. A 2. év végén a MCyR aránya azoknál a betegeknél, akiknél volt kezdeti BCR-ABL mutáció, P-loop mutáció, illetve semmilyen mutáció nem volt, hasonló volt (63%, 61% illetve 62%).

Az imatinib-rezisztens betegek között a PFS becsült aránya 88% volt (95%-os CI: [84%–92%]) az 1. év és 75% (95%-os CI: [69%–81%]) volt a 2. év végén. Az imatinib-intoleráns betegeknél a PFS becsült aránya 98% (95%-os CI: [95%–100%]) volt az 1. év és 94% (95%-os CI: [88%–99%]) volt a 2. év végén.

A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 45% volt (35% az imatinib-rezisztens betegeknél és 74% az imatinib-intoleráns betegeknél).

Akcelerált fázisban levő CML

Egy nyílt, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek imatinibet nem toleráló vagy aziránt rezisztens betegeken. Összesen 174 beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (161 imatinib-rezisztens és 13 imatinib-intoleráns beteg). A diagnózis és a kezelés kezdete között átlagosan 82 hónap telt el. A dasatinib-kezelés medián időtartama 14 hónap volt, a több mint 24 hónapig kezelt betegek 31%-ánál. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 46% volt (41 CCyR-t elért beteget értékelve). További hatékonyságra vonatkozó adatok a 11. táblázatban találhatók.

Myeloid blasztos fázisban levő CML

Egy nyílt, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek imatinibet nem toleráló vagy aziránt rezisztens betegeken. Összesen 109 beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (99 imatinib-rezisztens és 10 intoleráns). A diagnózis és a kezelés kezdete között átlagosan 48 hónap telt el. A dasatinib-kezelés medián időtartama 3,5 hónap volt, a több mint 24 hónapig kezelt betegek 12%-ánál. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 68% volt (19 CCyR-t elért beteget értékelve). További hatékonyságra vonatkozó adatok a 11. táblázatban találhatók.

Lymphoid blasztos fázisban levő CML és Ph+ ALL

Egy nyílt, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek olyan lymphoid blasztos fázisban levő CML-es és Ph+ ALL-es betegeken, akik az előzetes imatinib-kezelést nem tolerálták vagy rezisztensek voltak. Összesen 48 lymphoid blasztos fázisban levő CML-es beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (42 imatinib-rezisztens és 6 intoleráns beteg). A diagnózis és a kezelés kezdete között eltelt medián időtartam 28 hónap volt. A dasatinib-kezelés átlagos időtartama 3 hónap volt, a betegek 2%-át több mint 24 hónapig kezelték. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 50% volt (összesen 22 CCyR-t elért kezelt beteg). Ezenkívül 46 Ph+ ALL-es beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (44 imatinib-rezisztens és 2 intoleráns). A diagnózis és a kezelés kezdete között eltelt medián időtartam 18 hónap volt. A dasatinibkezelés medián időtartama 3 hónap volt, a több mint 24 hónapig kezelt betegek 7%-ánál. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 52% volt (összesen 25 CCyR-t elért kezelt beteg). További, a hatékonyságra vonatkozó adatok a 11. táblázatban találhatók. Figyelemre méltó, hogy a major haematológiai válaszok (major haematologic responses: MaHR) gyorsan kialakultak (többnyire 35 napon belül az első dasatinib adagolást követően a lymphoid blasztos fázisban levő CML-es betegeken, és 55 napon belül a Ph+ ALL-es betegeken).

11. táblázat: A SPRYCEL hatásossága 2. fázisú, egykarú klinikai vizsgálatokban^a

	Krónikus (n = 387)	Akcelerált (n = 174)	Myeloid blasztos (n = 109)	Lymphoid blasztos (n = 48)	Ph+ ALL (n = 46)
Haematológiai válaszarány^b (%)					
MaHR (95%-os CI)	n/a	64% (57–72)	33% (24–43)	35% (22–51)	41% (27–57)
CHR (95%-os CI)	91% (88–94)	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95%-os CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
MaHR időtartam (%; Kaplan–Meier-becslés)					
1 év	n/a	79% (71–87)	71% (55–87)	29% (3–56)	32% (8–56)
2 év	n/a	60% (50–70)	41% (21–60)	10% (0–28)	24% (2–47)
Citogenetikai válasz^c (%)					
MCyR (95%-os CI)	62% (57–67)	40% (33–48)	34% (25–44)	52% (37–67)	57% (41–71)
CCyR (95%-os CI)	54% (48–59)	33% (26–41)	27% (19–36)	46% (31–61)	54% (39–69)
Túlélés (%; Kaplan–Meier-becslés)					
Progresszió mentes	91%	64% (57–72)	35% (25–45)	14% (3–25)	21% (9–34)
1 év	(88–94)				
2 év	80% (75–84)	46% (38–54)	20% (11–29)	5% (0–13)	12% (2–23)
Összesen					
1 év	97% (95–99)	83% (77–89)	48% (38–59)	30% (14–47)	35% (20–51)
2 év	94% (91–97)	72% (64–79)	38% (27–50)	26% (10–42)	31% (16–47)

A fenti táblázatban szereplő adatok olyan vizsgálatokból származnak, ahol a kezdő adag napi kétszer 70 mg volt. Az ajánlott kezdő dózist lásd a 4.2 pontban.

^a A félkövér számok az elsődleges végpont eredményei.

^b Haematológiai válasz kritériumok (mindegyik megerősítve 4 hét elteltével): Major haematológiai válasz: (major haematologic response: MaHR) = Komplet haematológiai válasz (CHR) + nincs leukémiára utaló jel (NEL).

CHR (krónikus CML): fehérvérsejtszám (fvs) ≤ az adott intézmény normálértékek felső határa, < 450 000/mm³, nincs blast és promyelocita a perifériás vérben, < 5% myelocita és metamyelocita a perifériás vérben, < 20% basophil a perifériás vérben és nincs extramedullaris érintettség.

CHR (előrehaladott CML/Ph+ ALL): fvs ≤ az adott intézmény normálértékének felső határa (abszolút neutrophil-szám) ≥ 1000/mm³, thrombocytaszám ≥ 100 000/mm³, nincs blast és promyelocita a perifériás vérben, csontvelői blastok ≤ 5%, < 5% myelocita és metamyelocita a perifériás vérben, < 20% basophil a perifériás vérben és nincs extramedullaris érintettség.

NEL: azonos kritériumok mint a CHR-nél, de ANC ≥ 500/mm³ és < 1000/mm³ vagy a thrombocytaszám ≥ 20 000/mm³ és ≤ 100 000/mm³.

^c Citogenetikai válasz kritériumok: teljes (0% Ph+ metaphasis) vagy részleges (> 0%–35%). Major citogenetikai válasz (MCyR) (> 0%–35%) magában foglalja mind a teljes, mind a részleges válaszokat.

n/a = nem értelmezhető; CI = konfidencia intervallum; ULN = upper limit of normal range: a normálérték felső határa

A dasatinib hatását csontvelő-transzplantáción átesett betegek állapotára még nem értékelték ki teljesen.

3. fázisú klinikai vizsgálatok krónikus, akcelerált vagy myeloid blasztos fázisú CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő, az imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegeknél

Két randomizált, nyílt vizsgálatot végeztek a dasatinib hatásosságának kiértékelésére, összehasonlítva a napi egyszeri dasatinib adagolást a naponta kétszeri adagolással. Az alábbi eredmények a dasatinib-terápia megkezdését követő, minimálisan 2 éves és 7 éves követésen alapulnak.

1. vizsgálat

Krónikus fázisú CML-es vizsgálatban az elsődleges végpont a MCyR volt imatinib-rezisztens betegeken. A fő másodlagos végpont a MCyR elérése volt a teljes napi adag szinttel, imatinib-rezisztens betegeken. Egyéb másodlagos végpontok közé tartozott a MCyR időtartama, a PFS és a teljes túlélés. Az összes 670 betegből 497 volt imatinib-rezisztens, akiket naponta egyszer

100 mg, naponta egyszer 140 mg, naponta kétszer 50 mg vagy naponta kétszer 70 mg dasatinib-csoportokba randomizáltak. A kezelés medián időtartama a még mindig kezelést kapó, és minimum 5 éve követett összes betegnél (n = 205) 59 hónap volt (tartomány: 28–66 hónap). A kezelés medián időtartama a 7 éve követett összes betegnél 29,8 hónap volt (tartomány < 1-92,9 hónap).

A hatásosságot minden dasatinibbel kezelt csoportban elérték, a napi egyszeri adagolási rend szerint kezelt csoport az elsődleges végpontot tekintve összehasonlítható hatékonyságot mutatott (nem rosszabb) a naponta kétszeri adagolási rend alapján kezeltékéhez képest (különbség a MCyR-ben 1,9%; 95%-os konfidenciaintervallum [–6,8%–10,6%]), ugyanakkor a napi egyszeri 100 mg-os rezsim nagyobb biztonságosságot és tolerabilitást igazolt. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 12. és 13. táblázat tartalmazza.

12. táblázat: A SPRYCEL hatásossága a 3. fázisú dózisoptimalizálási vizsgálatban:

imatinib-rezisztens vagy -intoleráns, krónikus fázisú CML (2 éves eredmények)^a

Összes beteg	n = 167
Imatinib-rezisztens betegek	n = 124
Haematológiai válaszadási arány ^b (%) (95%-os CI)	
CHR	92% (86–95)
Citogenetikai válaszreakció ^c (%) (95%-os CI)	
MCyR	
Összes beteg	63% (56–71)
Imatinib-rezisztens betegek	59% (50–68)
CCyR	
Összes beteg	50% (42–58)
Imatinib-rezisztens betegek	44% (35–53)
Jelentős molekuláris válasz a CCyR-t elérő betegeknél ^d (%) (95%-os CI)	
Összes beteg	69% (58–79)
Imatinib-rezisztens betegek	72% (58–83)

^a A napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett eredmények.

^b Haematológiai válaszadási kritériumok (4 hét után az összes válaszreakció megerősítésre került): Teljes haematológiai remisszió (CHR) (krónikus CML): a fehérvérsejtszám $\leq$ az adott intézeti normálérték felső határa, thrombocytaszám $< 450\,000/\text{mm}^3$, nincsenek blastok vagy promyelocyta a perifériás vérben, $< 5\%$ myelocyta plusz metamyelocyta a perifériás vérben, $< 20\%$ basophil a perifériás vérben, és nincs extramedullaris érintettség.

^c Citogenetikai válaszreakció kritériumai: teljes (0% Ph+ metafázisok) vagy részleges ($> 0\%$ –35%). MCyR (0%–35%) a teljes és a részleges válasz kombinációja.

^d Jelentős molekuláris válasz kritériumok: Meghatározása szerint a BCR-ABL/kontroll transzkripció $\leq 0,1\%$ valós idejű polimeráz láncreakcióval, perifériás vérmintából meghatározva.

13. táblázat: A SPRYCEL hosszú távú hatásossága a 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban:

Imatinib-rezisztens vagy -intoleráns, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegek^a

	Minimális követési periódus			
	1 év	2 év	5 év	7 év
Jelentős molekuláris válasz				
Összes beteg	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib-rezisztens betegek	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatinib-intoleráns betegek	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Progressziómentes túlélés^b				
Összes beteg	90% (86–95)	80% (73–87)	51% (41–60)	42% (33–51)
Imatinib-rezisztens betegek	88% (82–94)	77% (68–85)	49% (39–59)	39% (29–49)
Imatinib-intoleráns betegek	97% (92–100)	87% (76–99)	56% (37–76)	51% (32–67)
Teljes túlélés				
Összes beteg	96% (93–99)	91% (86–96)	78% (72–85)	65% (56–72)
Imatinib-rezisztens betegek	94% (90–98)	89% (84–95)	77% (69–85)	63% (53–71)
Imatinib-intoleráns betegek	100% (100–100)	95% (88–100)	82% (70–94)	70% (52–82)

^a A napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett eredmények.

^b A progresszió definíciója a következő volt: emelkedő fehérvérsejtszám, a CHR vagy MCyR megszűnése, a Ph+ metafazisok $\geq 30\%$ -os emelkedése, amit az akcelerált fázisú/blasztos fázisú betegség vagy a halálozás támaszt alá. A progresszió-mentes túlélést beálgatás szerinti (intent-to-treat) elvek szerint analizálták, és a betegeket az események bekövetkezéséig követték, beleértve a későbbi kezelést is.

A Kaplan-Meier-féle becslés alapján azon betegek aránya, akiknél a MCyR 18 hónapig fennállt, 93% (95%-os CI: [88%–98%]) volt a naponta egyszer 100 mg dazatinibbel kezelt csoportban.

A hatásosságot imatinibet nem toleráló betegeken is vizsgálták. Ebben a betegpopulációban az, aki naponta egyszer 100 mg-ot kapott, MCyR-t a betegek 77%-a, CCyR-t 67%-a ért el.

2. vizsgálat

Az előrehaladott fázisú CML és Ph+ ALL-ra vonatkozó klinikai vizsgálatban az elsődleges végpont a MaHR volt. Az összes 611 beteget vagy a naponta egyszer 140 mg vagy a naponta kétszer 70 mg dazatinib-csoportba randomizálták. Az átlagos kezelés időtartama kb. 6 hónap volt (0,03-31 hónapig terjedően).

A napi egyszeri adagolási rend hatásossága az elsődleges végpont tekintetében hasonló volt (nem rosszabb), mint a naponta kétszeri adagolási rendé (különbség a MaHR-ban 0,8%; 95%-os konfidencia intervallum [-7,1%–8,7%]), ugyanakkor a napi egyszeri 140 mg-os rezsim nagyobb biztonságosságot és tolerabilitást igazolt.

A válaszarányokat a 14. táblázat tartalmazza.

14. táblázat: A SPRYCEL hatásossága a 3. fázisú dózisoptimalizációs klinikai vizsgálatban: Előrehaladott CML és Ph+ ALL (2 éves eredmények)^a

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

^a A napi egyszeri 140 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett eredmények (lásd 4.2 pont).

^b Haematológiai válasz kritériumok (mindegyik megerősítve 4 hét elteltével): jelentős/major haematológiai válasz: (major haematologic response: MaHR) = komplett haematológiai válasz (complete haematologic response: CHR) + nincs leukémiára utaló jel (no evidence of leukemia: NEL).

CHR: fehérvérsejtszám (fvs) $\leq$ mint a szokásos normálérték felső határa, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, nincs blast vagy promyelocyt a perifériás vérben, $\leq 5\%$ csontvelői blastok a perifériás vérben, $< 5\%$ myelocyt a és metamyelocyt a a perifériás vérben, $< 20\%$ basophil a perifériás vérben és nincs extramedullaris érintettség.

NEL: azonos kritériumok mint a CHR-nél, de ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ és $< 1000/\text{mm}^3$ vagy a thrombocytaszám $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ és $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.

^c A jelentős/major citogenetikai válasz (MCyR) magában foglalja mind a teljes (0% Ph+ metaphasis), mind a részleges ($> 0\%$ –35%) válaszokat.

CI = konfidencia intervallum ULN = upper limit of normal range: a normálérték felső határa.

Napi egyszeri 140 mg-os rezsimmel kezelt, akcelerált fázisú, CML-es betegeknél a jelentős haematológiai válasz időtartama és a teljes túlélés medián értéke nem került elérésre, és a medián PFS 25 hónap volt.

A napi egyszeri 140 mg-os rezsimmel kezelt myeloid blasztos fázisú CML-es betegeknél a medián MaHR időtartam 8 hónap volt, a medián PFS 4 hónap volt, és az átlagos teljes túlélés 8 hónap volt. A napi egyszeri 140 mg-os rezsimmel kezelt lymphoid blasztos fázisú CML-es betegeknél a medián MaHR időtartam 5 hónap volt, a medián PFS 5 hónap volt, és a teljes túlélés 11 hónap volt.

A napi egyszeri 140 mg-os rezsimmel kezelt Ph+ ALL-es betegeknél a medián MaHR időtartam 5 hónap volt, a medián PFS rendre 4 hónap volt, és a teljes túlélés pedig 7 hónap volt.

Gyermekek és serdülők

CML-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegek

A két gyermekgyógyászati vizsgálatban kezelt, 130, krónikus fázisú CML-ben (CML-CP) szenvedő betegből egy 1. fázisú, nyílt elrendezésű, nem randomizált, dóziskereső vizsgálatban, és egy 2. fázisú, nyílt elrendezésű, nem randomizált vizsgálatban 84 beteg (kizárólag a 2. fázisú vizsgálatból) szenvedett újonnan diagnosztizált CML-CP-ben, és 46 beteg (17 beteg az 1. fázisú vizsgálatból és 29 beteg a 2. fázisú vizsgálatból) volt rezisztens vagy intoleráns a korábbi imatinib kezelésre. A 130, CML-CP-ben szenvedő beteg közül 97-et kezeltek naponta egyszer 60 mg/m² SPRYCEL tablettával (a napi egyszeri, maximális dózis 100 mg a nagy testfelszínű betegeknél). A betegeket a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kezelték.

A legfontosabb hatásossági végpont a teljes citogenetikai válasz (CCyR), a major citogenetikai válasz (MCyR) és a major molekuláris válasz (MMR) volt. Az eredményeket az 15. táblázat mutatja.

15. táblázat: A SPRYCEL hatásossága a CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknek
Az idő múlásával mutakozó kumulatív válasz, minimum követési periódusonként

	3 hónap	6 hónap	12 hónap	24 hónap
CCyR (95%-os CI)				
Újonnan diagnosztizált (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)
Korábbi imatinib (N = 46) ^b	45,7% (30,9–61,0)	71,7% (56,5–84,0)	78,3% (63,6–89,1)	82,6% (68,6–92,2)
MCyR (95%-os CI)				
Újonnan diagnosztizált (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)
Korábbi imatinib (N = 46) ^b	60,9% (45,4–74,9)	82,6% (68,6–92,2)	89,1% (76,4–96,4)	89,1% (76,4–96,4)
MMR (95%-os CI)				
Újonnan diagnosztizált (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)
Korábbi imatinib (N = 46) ^b	15,2% (6,3–28,9)	26,1% (14,3–41,1)	39,1% (25,1–54,6)	52,2% (36,9–67,1)

^a Az újonnan diagnosztizált CML-CP-ben végzett 2. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban szájon át bevett tablettát kapó betegek

^b Az imatinib-rezisztens vagy -intoleráns CML-CP-ben végzett 1. fázisú és 2. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban szájon át bevett tablettát kapó betegek

Az 1. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban, minimum 7 éves követés után, az imatinib-rezisztens vagy intoleráns CML-CP-ben szenvedő 17 betegnél a progressziómentes túlélés medián időtartama 53,6 hónap, és a teljes túlélés aránya 82,4% volt.

A 2. fázisú vizsgálatban tablettá gyógyszerformát kapó betegeknek, az újonnan diagnosztizált CML-CP-ben szenvedő 51 betegnél a becsült 24 hónapos progressziómentes túlélési arány 94,0% (82,6–98,0), és az imatinib-rezisztens/intoleráns CML-CP-ben szenvedő 29 betegnél 81,7% (61,4–92,0) volt. 24 hónapos követés után az újonnan diagnosztizált betegeknek a teljes túlélés aránya 100% volt az imatinib-rezisztens, és 96,6% volt az intoleráns betegeknek.

A 2. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban 1 újonnan diagnosztizált beteg és 2 imatinib-rezisztens vagy intoleráns beteg állapota progrediált blastos fázisú CML-be.

33 olyan, újonnan diagnosztizált, CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteg volt, aki SPRYCEL belsőleges szuszpenzióhoz való port kapott 72 mg/m² dózisban. Ez a dózis 30%-kal alacsonyabb expozíciót jelent, mint a javasolt adag (lásd a SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz Alkalmazási előírásának 5.2 pontját). Ezeknél a betegeknek a CCyR és MMR rendre 87,9% [95%-os CI: (71,8–96,6)] és MMR: 45,5% volt [95%-os CI: (28,1–63,6)] a 12. hónapban.

A korábban imatinibet kapott, dasatinibbel kezelt, CML-CP gyermekgyógyászati betegeknek a kezelés végén kimutatott mutációk a következők voltak: T315A, E255K és F317L. Ugyanakkor az E255K és az F317L a kezelés előtt is kimutatható volt. Az újonnan diagnosztizált CML-CP-ben szenvedő betegeknek nem volt kimutatható mutáció a kezelés végén.

ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek

A kemoterápiával együtt alkalmazott SPRYCEL hatásosságát egy pivotális vizsgálatban értékelték egy évesnél idősebb, újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél.

Ebben a multicentrikus, 2. fázisú, korábbi adatokkal összehasonlító kontrollos dazatinib vizsgálatban a standard kemoterápiát egészítették ki dazatinib-kezeléssel 106, újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegnél, akik közül 104 betegnek igazolt Ph+ ALL diagnózisa volt, akiket naponta egyszer 60 mg/m² dazatinib tablettával folyamatos adagolási rend szerint kezeltek legfeljebb 24 hónapig, kemoterápiával kombinációban. 82 beteg kapott kizárólag dazatinib tablettát, és 24 legalább egyszer kapott belsőleges szuszpenzióhoz való por gyógyszerformát, és közülük 8 kizárólag a belsőleges szuszpenzióhoz való por gyógyszerformát kapta. Az alap kemoterápiás rezsim azonos volt a AIEOP-BFM ALL 2000-es vizsgálatban alkalmazottal (standard több hatóanyagú kemoterápiás protokoll). Az elsődleges hatásossági végpont a 3 éves eseménymentes túlélés (EFS), ami 65,5% (55,5–73,7) volt.

Az Ig/TCR-átrendeződéssel mért minimális reziduális betegség (MRD) negativitási aránya 71,7% volt a konszolidációs kezelés vége után valamennyi betegnél. Ennek az arálynak 85 beteg értékelhető Ig/TCR vizsgálatára alapozott becslést érteke 89,4% volt. Az indukciós és konszolidációs kezelések végén az MRD negativitási arány áramlási citometriával mért értéke 66,0% és 84,0% volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dazatinib farmakokinetikáját 229 egészséges önkéntesen és 84 betegen vizsgálták.

Felszívódás

A dazatinib a betegekben gyorsan felszívódik szájon át történő bevitelt követően és 0,5–3 órán belül eléri csúcskoncentrációját. Orális alkalmazás után az átlagos expozíció (AUC_τ) emelkedése közel arányos a bevitt dózissal napi kétszeri 25–120 mg-os dózistartományban. A dazatinib összesített átlagos terminális felezési ideje a betegekben kb. 5–6 óra.

Egészséges önkénteseknek egyszeri 100 mg dazatinibot erősen zsíros étkezés után 30 perccel beadva, a dazatinib AUC 14%-os emelkedését észlelték. A dazatinib beadása előtt 30 perccel elfogyasztott alacsony zsírtartalmú étkezés a dazatinib átlagos AUC-jának 21%-os emelkedését eredményezte. A táplálkozás fenti hatásai nem okoznak klinikailag jelentős változásokat az expozícióban. A dazatinib-expozíció variabilitása magasabb az éhomi állapotban (variációs együttható – CV% 47%) összehasonlítva az alacsony zsírtartalmú (CV% 39%) és a magas zsírtartalmú (CV% 32%) étel fogyasztása utáni értékkel.

A betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján a dazatinib-expozíció variabilitása a becslések szerint főként az alkalmi biohasznosulás variabilitása (CV% 44%), és kevésbé a biohasznosulás és a clearance egyének közötti variabilitása (CV% 30%, illetve 32%) miatt következett be. Az expozíció véletlenszerű variabilitása várhatóan nem befolyásolja a kumulatív expozíciót és a hatásosságot vagy a biztonságosságot.

Eloszlás

Betegekben nagy a dazatinib látszólagos megoszlási térfogata (2505 l), variációs együttható (CV% 93%), amely arra utal, hogy a gyógyszer nagymértékben megoszlik az extravazális térben. *In vitro* kísérletek alapján a dazatinib klinikailag releváns koncentrációiban a plazma fehérjékhez való kötődése kb. 96%-os volt.

Biotranszformáció

A dazatinib emberben nagymértékben lebomlik a metabolitok képződésében involvált számos enzim révén. Egészséges önkéntesekben 100 mg [¹⁴C]-gyel jelzett dazatinib adagolását követően, a változatlan dazatinib a plazmában a keringő radioaktivitás 29%-át tette ki. A plazmakoncentráció és a mért *in vitro* aktivitás arra utal, hogy a dazatinib metabolitjai feltehetőleg nem játszanak fontos

szerepet a készítmény megfigyelt farmakológiai hatásaiban. A CYP3A4 a legfontosabb enzim, amely felelős a dazatinib metabolizációjáért.

Elimináció

A dazatinib átlagos terminális felezési ideje 3–5 óra. Az átlagos látszólagos orális clearance 363,8 l/óra volt (CV% 81,3%).

Elsősorban a széklettel ürül, főként metabolitok formájában. [¹⁴C]-gyel jelzett dazatinib egyszeri orális bevételét követően annak hozzávetőlegesen 89%-a eliminálódott 10 napon belül, a vizeletből a radioaktivitás 4%-a, a székletből 85%-a volt kimutatható. A változatlan dazatinib a bevitt dózis 0,1%-át tette ki a vizeletben és 19%-át a székletben, a fennmaradó rész pedig metabolitok formájában ürült.

Máj- és vesekárosodás

A májkárosodás hatását a dazatinib egyszeri adagolásakor tapasztalt farmakokinetikai paraméterekre 8 közepesen májkárosodott, 50 mg dazatinibbal kezelt, és 5 súlyosan májkárosodott, 20 mg-mal kezelt betegen vizsgálták, olyan egészséges önkéntesekhez viszonyítva, akik 70 mg dazatinib adagot kaptak. A dazatinib 70 mg dózisa számított közepes C_{max} értéke 47%-kal, míg AUC értéke 8%-kal csökkent a közepesen májkárosodott betegekben, a normál májműködésű egyénekhez viszonyítva. A súlyosan májkárosodott betegekben a dazatinib 70 mg dózisa számított közepes C_{max} értéke 43%-kal, míg AUC értéke 28%-kal csökkent, a normál májműködésű egyénekhez viszonyítva (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A dazatinib és metabolitjai csekély mértékben ürülnek a veséken át.

Gyermekek és serdülők

A dazatinib farmakokinetikai tulajdonságait 104, leukaemiás vagy szolid tumoros gyermekgyógyászati betegnél értékelték (72 tabletta, és 32 por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformát kapott).

Egy gyermekgyógyászati farmakokinetikai vizsgálatban a dózisnormalizált dazatinib-expozíció (C_{avg} , C_{min} és C_{max}) hasonlóan tűnik a 21 CP-CML-ben és a 16 Ph+ ALL-ban szenvedő betegnél.

A dazatinib tabletta gyógyszerforma farmakokinetikai tulajdonságait 72, relapszáló vagy refrakter leukaemiás vagy szolid tumoros gyermekgyógyászati betegnél értékelték, napi egyszeri 60–120 mg/m²-es, valamint napi kétszeri 50–110 mg/m²-es dózistartományokban. Az adatokat két vizsgálatból gyűjtötték, és azt mutatták, hogy a dazatinib gyorsan felszívódott. Az átlagos T_{max} -ot 0,5 és 6 óra között figyelték meg, és az átlagos felezési idő az összes dózisszinten és korcsoportban 2 és 5 óra közé esett. A dazatinib farmakokinetikája dózisarányosságot mutatott, és a gyermekgyógyászati betegeknél az expozíció dóziszfüggő emelkedését figyelték meg. A dazatinib farmakokinetikájában gyermekek és serdülők között nem volt jelentős különbség. A dózisnormalizált dazatinib C_{max} , $AUC_{(0-T)}$, és $AUC_{(INF)}$ mértani középértéke a gyermekek és serdülők között a különböző dózisszintek mellett hasonlóan mutatkozott. A populációs farmakokinetikai modell alapú szimuláció azt prognosztizálta, hogy a tabletta esetén a 4.2 pontban leírt, testtömegre épülő, lépcsőzetes adagolási javaslat várhatóan hasonló expozíciót biztosít, mint a 60 mg/m²-es tabletta dózis. Ezeket az adatokat mérlegelni kell, ha a betegeket tablettáról por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformára állítják át, vagy fordítva.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A dazatinib preklinikai biztonságossági profilját számos *in vitro* és *in vivo* kísérletben vizsgálták egereken, patkányokon, majmokon és nyulakon.

A primer toxicitás a gastrointestinalis, a haemopoetikus és a lymphoid szervrendszerekben nyilvánult meg. Patkányoknál és majmoknál dózislimitáló gastrointestinalis toxicitást észleltek, mivel egyértelműen a bél volt a toxicitás célszerve. Patkányoknál a vörösvértest paraméterekben tapasztaltak minimális vagy kisfokú csökkenést, amelyhez csontvelői változások társultak. Hasonló változások fordultak elő majmoknál is, alacsonyabb előfordulási gyakorisággal. Patkányoknál a lymphoid toxicitás a nyirokcsomók, a lép és a thymus lymphoid depletiójában, és a lymphoid szervek

súlycsökkenésében nyilvánult meg. A gastrointestinalis, haemopoetikus és a lymphoid rendszerekben tapasztalt változások a kezelés abbahagyását követően reverzibilisnek bizonyultak.

A majmoknál maximálisan 9 hónapos kezelést követően kialakuló vese elváltozások a vese fokozott háttér mineralizációjára korlátozódtak. Cutan haemorrhagia volt megfigyelhető egy akut, egyszeri dózisu orális vizsgálatban majmoknál, de nem fordult elő ismételt adagolással végzett vizsgálatokban sem majmoknál, sem patkányoknál. Patkányoknál *in vitro* a dazatinib gátolta a thrombocyta-aggregációt és *in vivo* megnyújtotta a cuticulában a vérzési időt, de nem váltott ki spontán haemorrhagiát.

A dazatinib *in vitro* aktivitása a hERG-re és Purkinje-rostokra arra utalt, hogy potenciálisan megnyújthatja a cardioventriculáris repolarizációt (QT-intervallum). Azonban *in vivo*, egyszeri adagolással éber, teleméterrel ellátott majmokon végzett vizsgálatban nem tapasztaltak változásokat sem a QT-intervallumban, sem az EKG-görbén.

A dazatinib nem volt mutagén *in vitro* baktériumsejt assay-ben (Ames-teszt), sem genotoxikus *in vivo* patkány micronucleus tesztben. A dazatinib clastogennek bizonyult *in vitro* kínaihörcsög-ovariumsejtek osztódására kifejtett hatását vizsgálva.

A dazatinib a hagyományos patkány fertilitási és embrionális fejlődési vizsgálatokban nem volt hatással a hím vagy nőstény termékenységre, de embryo halálozást okozott abban a dózistartományban ami körülbelül a humán klinikai expozíciónak felel meg. Embryofoetális fejlődési vizsgálatokban a dazatinib embryoletalitást váltott ki az alomszám következményes csökkenésével patkányoknál, és foetális csontváz elváltozásokat eredményezett patkányoknál és nyulaknál. Ezek a hatások mind patkányoknál, mind nyulaknál olyan dózisoknál jelentkeztek, amelyek nem váltottak ki maternális toxicitást, jelezve, hogy a dazatinib toxicitása a beágyazódástól kezdve az organogenezis befejezéséig szelektív a reprodukcióra.

Egereknél a dazatinib immunosuppressiót indukált, amely dózisfüggő volt, és kedvezően befolyásolható volt az adag csökkentésével és/vagy az adagolási terv megváltoztatásával. A dazatinib fototoxikus potenciált mutatott egy *in vitro* „neutral red uptake” fototoxicitási tesztben (NRU PT) egér fibroblastokon. A dazatinibet *in vivo* nőstény szőrtelen egereknél történő egyszeri per os adagolás után a javasolt terápiás dózis alkalmazását követő humán expozíció legfeljebb háromszorosát elérő expozícióknál (AUC alapján) nem tartották fototoxikusnak.

Egy kétéves karcinogenitási vizsgálatban a dazatinib napi 0,3, 1 és 3 mg/kg-os *per os* dózisait adták patkányoknak. A legmagasabb dózis olyan expozíciós szintet eredményezett a plazmában (AUC), amely többnyire azonos volt a napi 100 mg-tól 140 mg-ig terjedő, a javasolt kezdő dózis tartományba eső dózisok melletti humán expozícióval. Nőstényeknél magas dózis mellett az uterusban és a cervixen kialakuló squamosus sejtes carcinoma és papillomák, hímeknél alacsony dózis mellett a prostata adenomák kombinált előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns emelkedését figyelték meg. A patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban nyert eredmények relevanciája emberek esetén nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

laktóz-monohidrát

mikrokristályos cellulóz

kroszkarmellóz-nátrium

hidroxipropilcellulóz

magnézium-sztearát

Tabletta bevonat
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg, SPRYCEL 70 mg filmtabletta

Alu/Alu buboréksomagolás (naptáras buboréksomagolás vagy adagonként perforált buboréksomagolás).

Gyermekbiztos polipropilén zárással ellátott HPDE tartály és egy szilikagél nedvszívó anyag.

Egy dobozban 56 db filmtabletta található, 4 db naptáras, egyenként 14 db filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban.

Egy doboz 60 × 1 db filmtablettát tartalmaz, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Egy dobozban egy 60 db filmtablettát tartalmazó tartály található.

SPRYCEL 100 mg filmtabletta

Alu/Alu buboréksomagolás (adagonként perforált buboréksomagolás).

Gyermekbiztos polipropilén zárással ellátott HPDE tartály és egy szilikagél nedvszívó anyag.

Egy doboz 30 × 1 db filmtablettát tartalmaz, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Egy dobozban egy 30 db filmtablettát tartalmazó tartály található.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 140 mg filmtabletta

Alu/Alu buboréksomagolás (adagonként perforált buboréksomagolás).

Gyermekbiztos polipropilén zárással ellátott HPDE tartály.

Egy doboz 30 × 1 db filmtablettát tartalmaz, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Egy dobozban egy 30 db filmtablettát tartalmazó tartály található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A filmtabletták egy tablettamagból és az azt körülvevő filmbevonatból állnak, amely utóbbi megvédi az egészségügyi dolgozókat a hatóanyaggal való közvetlen érintkezéstől. A véletlenül összetört vagy eltört tabletták megfelelő megsemmisítése során, a cutan expozíció kockázatának minimálisra csökkentése érdekében latex vagy nitril kesztyű használata javasolt.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

SPRYCEL 20 mg filmdoboz

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg filmdoboz

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg filmdoboz

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg filmdoboz

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg filmdoboz

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg filmdoboz

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. november 20.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. július 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

990 mg dasatinibet tartalmaz (monohidrát formájában) egy palack belsőleges szuszpenzióhoz való por.

Feloldást követően egy palack 99 ml belsőleges szuszpenziót tartalmaz. A belsőleges szuszpenzió 10 mg dasatinibet tartalmaz milliliterenként (monohidrát formájában).

Ismert hatású segédanyag:

A belsőleges szuszpenzió minden egyes millilitere megközelítőleg 291 mg szacharózt, 2,1 mg nátriumot, 0,25 mg nátrium-benzoátot, 0,25 mg benzoesavat, 0,017 mg benzil-alkoholt és < 10 ppm kén-dioxidot (E220) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz.

Fehér vagy törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A SPRYCEL gyermekgyógyászati betegek kezelésére javallott:

- újonnan diagnosztizált, krónikus fázisban levő Ph+ CML (Ph+ CML-CP) esetén, vagy olyan Ph+ CML-CP-ben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége a korábbi terápiával szemben rezisztens volt vagy a kezelést nem tolerálták, beleértve az imatinibet is.
- újonnan diagnosztizált Ph+ akut limfoblasztos leukaemia (ALL) esetén, kemoterápiával kombinálva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a leukaemia diagnózisában és kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az adagolás a testtömeg alapján történik (lásd 1. táblázat). A dasatinibet szájon át adják, naponta egyszer, vagy SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz vagy filmtabletta formájában (lásd a SPRYCEL filmtabletta Alkalmazási előírását). A dózist a testtömeg változása alapján 3 havonta, vagy, ha az szükséges, még gyakrabban újra kell számítani. A tablettát a 10 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél nem javasolt. Ezeknél a betegeknél a belsőleges szuszpenzióhoz való port kell alkalmazni. A dózis emelése vagy csökkentése a beteg válaszreakciója és a tolerálhatóság alapján javasolt. A SPRYCEL-kezeléssel az 1 évesnél fiatalabb betegeknél nincs tapasztalat.

A SPRYCEL filmtabletta és a SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz nem bioekvivalens. Azoknál a betegeknél, akik képesek lenyelni a tablettákat, és akik át akarnak térni a SPRYCEL belsőleges szuszpenzióhoz való porról a SPRYCEL tablettára, vagy akik nem tudják a tablettát lenyelni és át akarnak térni a tablettáról a belsőleges szuszpenzióra, ezt meg lehet tenni, feltéve, hogy követik az adott gyógyszerforma megfelelő adagolási ajánlásait.

A javasolt SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz kezdő dózisát, a Ph+ CML-CP-ben vagy Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati és azon Ph+ CML-CP-ben szenvedő felnőtt betegek részére, akik nem tudják a tablettákat lenyelni, az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz adagolása a Ph+ CML-CP-ben szenvedő betegeknél és a Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél (10 mg/ml szuszpenzió a feloldáskor)

Testtömeg (kg)	Napi adag, ml (mg)
5 — kevesebb mint 10 kg	4 ml (40 mg)
10 — kevesebb mint 20 kg	6 ml (60 mg)
20 — kevesebb mint 30 kg	9 ml (90 mg)
30 — kevesebb mint 45 kg	10,5 ml (105 mg)
legalább 45 kg	12 ml (120 mg)

A por belsőleges szuszpenzióhoz adagját akcelerált, myeloid és lymphoid blastos (előrehaladott stádiumú) fázisú CML-ben vagy Ph+ ALL-ban szenvedő felnőtt betegeknél nem határozták meg.

A kezelés időtartama

A klinikai vizsgálatok során a SPRYCEL-kezelést Ph+ CML-CP-ben, akcelerált, myeloid vagy lymphoid blastos fázisú (előrehaladott stádiumú) CML-ben vagy Ph+ ALL-ban szenvedő felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél addig folytatták, amíg a betegség nem progrediált, vagy amikor a beteg már nem tolerálta a kezelést. A kezelés leállításának a betegség hosszú távú kimenetelére gyakorolt hatását nem vizsgálták a citogenetikai vagy molekuláris válasz elérése után [beleértve a teljes citogenetikai választ (CCyR), a jelentős molekuláris választ (MMR) és a mély molekuláris választ jelentő (4,5 log) MR4,5-öt is].

A klinikai vizsgálatok során a SPRYCEL-kezelést Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél folyamatosan, egymást követő kemoterápiás fő kezelési blokkokhoz adva alkalmazták maximum két éves időtartamban. A későbbi őssejt-transzplantációban részesülő betegeknél a SPRYCEL a transzplantációt követően még további egy éven keresztül adható.

A megfelelő adag eléréséhez a SPRYCEL filmtabletta 20 mg-os, 50 mg-os, 70 mg-os, 80 mg-os, 100 mg-os és 140 mg-os hatáserősségben és por belsőleges szuszpenzióhoz (10 mg/ml szuszpenzió a feloldáskor) formában kerül forgalomba. A dózis emelése vagy csökkentése a beteg válasza és tolerabilitása alapján javasolt.

Dózisemelés

Az alábbi, 2. táblázatban bemutatott dóziseszkaláció javasolt azoknál a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, akik az érvényben lévő terápiás ajánlások által javasolt időpontban nem érnek el haematológiai-, citogenetikai- és molekuláris válaszreakciót, és tolerálják a kezelést.

2. táblázat: Dóziseszkaláció a Ph+ CML-CP-ben szenvedő betegeknél

	Dózis (napi maximális adag)	
	Kezdő dózis	Megemelt dózis
Por belsőleges szuszpenzióhoz	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)

A Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem javasolt a dóziseszkaláció, mert ezeknek a betegeknél a SPRYCEL-t kemoterápiával kombinálva adják.

Dózismódosítás mellékhatások felléptekor

Myelosuppressio

A klinikai vizsgálatok során a myelosuppressiót a vizsgált szer adagolásának átmeneti felfüggesztésével, a dózis csökkentésével vagy a terápia megszakításával kezelték. Szükség esetén thrombocyta-, vagy vörösvértest-transzfúziót alkalmaztak. Haemopoetikus növekedési faktort alkalmaztak rezisztens myelosuppressio esetén.

A CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél alkalmazandó dózismódosításokra vonatkozó irányelveket a 3. táblázat foglalja össze. A Ph+ ALL-ben szenvedő, kemoterápiával kombinált kezelésben részesülő gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó irányelveket a táblázat alatti különálló bekezdések tartalmazzák.

3. táblázat: Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél

1. Ha a cytopenia 3 hétnél hosszabb ideig áll fenn, ellenőrizze, hogy a cytopenia összefügg-e a leukaemiával (csontvelő aspiráció vagy biopszia).	Dózis (napi maximális adag)		
	Eredeti kezdő dózis	Első szintű dóziscsökkentés	Második szintű dóziscsökkentés
2. Ha a cytopenia nincs összefüggésben a leukaemiával, a kezelést az alábbi értékek eléréséig fel kell függeszteni: ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/l$ és a kezelést az eredeti kezdő adaggal vagy egy csökkentett dózissal kell folytatni.	Por belsőleges szuszpenzióhoz	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)
		6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)
		9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)
		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)
3. Ha a cytopenia visszatér, ismétlje meg a csontvelő aspirációt/biopsziát, és kezdje el újra a kezelést egy csökkentett dózissal.			8 ml (80 mg)

ANC: abszolút neutrophilsejt-szám (*absolute neutrophil count*)

A Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, ha a ≥ 3 . fokozatú neutropenia vagy thrombocytopenia a teljes haematológiai válasz (CHR) alatt visszatér, a SPRYCEL adását meg kell szakítani, és a későbbiekben egy csökkentett dózissal újra el lehet kezdeni. Közepes fokozatú cytopenia és a betegségre adott válasz esetén az átmeneti dóziscsökkentéseket szükség szerint kell elvégezni.

A Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, 1-estől 4-es fokozatig terjedő haematológiai toxicitás előfordulása esetén a dózismódosítás nem javasolt. Ha a neutropenia és/vagy thrombocytopenia következtében több mint 14 nappal késleltetni kell a következő kezelési blokkot, a SPRYCEL-kezelést fel kell függeszteni és a következő kezelési blokk elkezdésekor kell újrakezdeni ugyanannak a dózissal az alkalmazásával. Ha a neutropenia és/vagy thrombocytopenia továbbra is fennáll, és a következő kezelési blokkot további 7 nappal késleltetni kell, csontvelővizsgálatot kell végezni a cellularitás és a blast arány meghatározása érdekében. Ha a csontvelő cellularitása $<10\%$, a SPRYCEL-kezelést fel kell függeszteni, amíg az ANC $>500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), amely érték elérésekor a kezelést teljes dózisban újra lehet kezdeni. Ha a csontvelő cellularitása $>10\%$, meg lehet fontolni a SPRYCEL-kezelés újraindítását.

Nem haematologiai mellékhatások

Amennyiben a dazatinib közepesen súlyos, 2. fokozatú, nem haematologiai mellékhatást vált ki, a kezelést annak megszűntéig vagy a kiindulási állapotra való visszatérésig fel kell függeszteni. Ha a mellékhatás először fordul elő, a kezelést ugyanazzal a dózissal kell folytatni, ha visszatérő mellékhatásról van szó, a kezelést csökkentett dózissal kell újra indítani. Amennyiben a dazatinib súlyos, 3. vagy 4. fokozatú nem haematologiai mellékhatást vált ki, a kezelést annak megszűntéig fel kell függeszteni. Ezt követően folytatni lehet a kezelést, szükség esetén csökkentett dózissal, a mellékhatás kezdeti súlyosságának függvényében. A CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, nem haematologiai mellékhatások esetén a fenti, a haematologiai mellékhatások esetén leírt dóziscsökkentési ajánlásokat kell követni. A Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, nem haematologiai mellékhatások esetén, ha szükséges a fenti, a haematologiai mellékhatások esetére meghatározott dóziscsökkentési ajánlások szerinti egy szinttel kell csökkenteni a dózist.

Pleuralis folyadékgyülem

Ha mellkasi folyadékgyülem kialakulását diagnosztizálják, a dazatinib-kezelést meg kell szakítani addig, amíg a beteget ki nem vizsgálják, tünetmentessé nem válik vagy állapota visszatér a kiindulási helyzetbe. Ha az epizód körülbelül egy héten belül nem javul, vizelethajtók vagy kortikoszteroidok vagy azok kombinált alkalmazását kell mérlegelni (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az első epizód megszűnése után megfontolandó a dazatinib ugyanazon adagban történő alkalmazása. Az ezt követő epizódok után a dazatinib-kezelés csökkentett adagban kezdhető újra. Súlyos (3. vagy 4. fokozatú) epizód megszűnése után a kezelés szükség szerint csökkentett adaggal indítható újra a mellékhatás eredeti súlyosságától függően.

Dóziscsökkentés erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén

Kerülni kell a SPRYCEL és az erős CYP3A4-inhibitorok és a grépfrútlé egyidejű alkalmazását (lásd 4.5 pont). Lehetőség szerint alternatív, minimális vagy enzimgátló potenciállal nem rendelkező egyidejűleg adható gyógyszert kell választani. Ha a SPRYCEL-t erős CYP3A4-inhibitorral együtt kell alkalmazni, megfontolandó a dózis alábbiak szerinti csökkentése:

- SPRYCEL 140 mg tablettát szedő betegeknél napi 40 mg.
- SPRYCEL 100 mg tablettát szedő betegeknél napi 20 mg,
- SPRYCEL 70 mg tablettát szedő betegeknél napi 20 mg,

A napi 60 mg és 40 mg SPRYCEL-t szedő betegeknél a CYP3A4-inhibitor alkalmazásának abbahagyásáig meg kell fontolni a SPRYCEL adagolásának felfüggesztését, vagy az alacsonyabb dózissra való áttérést a por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerforma alkalmazásával. Az inhibitor alkalmazásának abbahagyása után meg kell várni a kb. 1 hét kiürülési időszak leteltét mielőtt a SPRYCEL-kezelést újraindítják.

A SPRYCEL-nek ezek a csökkentett dózissai előreláthatóan ahhoz a tartományhoz igazítják a görbe alatti területet (AUC), amely a CYP3A4-inhibitorok nélkül figyelhető meg, ugyanakkor nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az erős CYP3A4-inhibitor-kezelésben részesülő betegek ilyen dózismódosításairól. Ha a dóziscsökkentés után a beteg nem tolerálja SPRYCEL-t, akkor vagy abba kell hagyni az erős CYP3A4-inhibitor alkalmazását, vagy az inhibitor abbahagyásáig fel kell függeszteni a SPRYCEL alkalmazását. Az inhibitor alkalmazásának abbahagyása után meg kell várni a kb. 1 hét kiürülési időszak leteltét, mielőtt a SPRYCEL dózist megemelik.

Azoknál a gyermekgyógyászati betegeknél alkalmazandó dóziscsökkentésre vonatkozó irányelveket, akiknél a SPRYCEL belsőleges szuszpenzióhoz való port erős CYP3A4-inhibitorral együtt kell alkalmazni a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: Dóziscsökkentés erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén gyermekgyógyászati betegeknél

		Dózis
Testtömeg (kg)	Eredeti dózis	Dóziscsökkentés
Por belsőleges szuszpenzióhoz		
5 — kevesebb mint 10	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)

10 — kevesebb mint 20	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
20 — kevesebb mint 30	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 — kevesebb mint 45	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
legalább 45	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem figyeltek meg klinikailag releváns farmakokinetikai eltéréseket ebben a korcsoportban. Nincs szükség a dózis specifikus módosítására időseknél.

Májkárosodás

Enyhe, közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek a javasolt kezdő dózist kaphatják. A SPRYCEL-t azonban fokozott óvatossággal kell alkalmazni májkárosodás esetén (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat a SPRYCEL-lel csökkent vesefunkciójú betegeken (az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel elvégzett vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél a szérumkreatinin-koncentráció meghaladta a normál tartomány felső határának 3-szorosát, és az imatinib-terápiára nem reagáló vagy azt nem toleráló krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel elvégzett vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél a szérumkreatinin-koncentráció > 1,5-szöröse volt a normálérték felső határértékének). Mivel a dazatinib és metabolitjainak vese-clearance-e 4% alatti, veseelégtelenség esetén nem várható a teljestest-clearance csökkenése.

Az alkalmazás módja

A SPRYCEL-t szájon át kell alkalmazni. Étkezéskor vagy attól függetlenül bevehető, de következetesen vagy reggel vagy este kell bevenni (lásd 5.2 pont). A belsőleges szuszpenziót nem szabad grépfrúttal vagy grépfrútlével bevenni (lásd 4.5 pont). Az elkészített belsőleges szuszpenzió tovább keverhető tejjel, joghurttal, almalével vagy almaszósszal.

A gyógyszer elkészítésére és alkalmazására vonatkozó részleteket és a használati utasítást lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Klinikailag releváns interakciók

A dazatinib a citokróm P450 (CYP) 3A4 enzim szubsztrátja és inhibitora. Ezért számolni kell interakciók kialakulásának lehetőségével, ha olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyek elsősorban a CYP3A4 útján metabolizálódnak vagy befolyásolják annak aktivitását (lásd 4.5 pont).

A dazatinib együttadása a CYP3A4 enzimet erősen gátló gyógyszerekkel vagy hatóanyagokkal (pl. ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, grépfrútlé) növelhetik a dazatinib-expozíciót. Ezért a dazatinib-kezelés alatt álló betegeknek erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A dazatinib együttadása a CYP3A4 aktivitását indukáló gyógyszerekkel (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál vagy *Hypericum perforatum*-ot [más néven közönséges orbáncfű] tartalmazó gyógynövény-készítmények) számottevően csökkenthetik a dazatinib expozíciót, potenciálisan fokozva a terápiás elégtelenség kockázatát. Ezért a dazatinib-kezelés alatt álló betegek számára gyengébb CYP3A4-enziminduktor hatású alternatív gyógyszert kell választani (lásd 4.5 pont).

Dazatinib és egy CYP3A4-szubsztrát egyidejű alkalmazása fokozhatja a CYP3A4-szubsztrát expozíciót. Ezért óvatosan kell eljárni a SPRYCEL és szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok pl. asztemizol, terfenadin, cizaprid, pimoizid, kinidin, bepridil vagy az ergot-alkaloidok (ergotamin, dihidroergotamin) együttadásakor (lásd 4.5 pont).

A dazatinib együttadása hisztamin-2 H₂ antagonistával (pl. famotidin) vagy protonpumpa inhibitorral (pl. omeprazol) vagy alumínium-hidroxiddal/magnézium-hidroxiddal csökkentheti a dazatinib expozíciót. Ezért H₂ antagonisták és protonpumpa inhibitorok alkalmazása nem javallt, az alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid tartalmú készítmények pedig 2 órával a dazatinib beadása előtt vagy 2 órával a beadása után alkalmazandók (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Egy, az egyszeri adagolást értékelő farmakokinetikai vizsgálat alapján, az enyhe, közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek a javasolt kezdő adagot kaphatják (lásd 5.2 pont). Tekintettel a klinikai vizsgálat korlátozottságára, a dazatinibet fokozott óvatossággal kell alkalmazni májkárosodás esetén.

Jelentős mellékhatások

Myelosuppressio

A dazatinib-kezelés anaemia, neutropenia és thrombocytopenia kialakulásával jár. Ezek megjelenése korábbi és gyakoribb előrehaladott stádiumú CML-es vagy Ph⁺ ALL-es betegeken, mint a CML krónikus fázisában. Az előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph⁺ ALL-ban szenvedő, monoterápiában alkalmazott dazatinib-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél teljes vérvkép vizsgálatot kell végezni a kezelés első két hónapjában hetente, majd ezt követően havonta, vagy a klinikai kép függvényében. A CML krónikus fázisában lévő felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél teljes vérvkép vizsgálatot kell végezni 12 hétig 2 hetente, majd azt követően minden 3. hónapban, vagy ahogy az klinikailag indokolt. A Ph⁺ ALL-ban szenvedő, kemoterápiával kombinációban alkalmazott dazatinib-kezelésben részesülő gyermekgyógyászati betegeknél teljes vérvkép vizsgálatot kell végezni minden kemoterápiás kezelési blokk kezdete előtt, és akkor, ha az klinikailag indokolt. A kemoterápiás kezelés konszolidációs szakaszaiban a teljes vérvképvizsgálatot, a felépülésig, minden 2. nap el kell végezni (lásd 4.2 és 4.8 pont). A myelosuppressio rendszerint reverzibilis, és általában jól reagált a dazatinib-kezelés átmeneti felfüggesztésére vagy a dózis csökkentésére.

Vérzések

A krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegek (n = 548) közül 5, dazatinibet kapó betegnél fordult elő 3. vagy 4. fokozatú haemorrhagia. Az előrehaladott stádiumú CML-ben szenvedő, a SPRYCEL javasolt dózisát kapó betegekkel (n = 304) végzett klinikai vizsgálatokban a súlyos központi idegrendszeri haemorrhagia a betegek 1%-ánál fordult elő. Egy eset fatális kimenetelű volt, és 4-es CTC (Common Terminology Criteria) fokozatú thrombocytopeniával járt. 3. vagy 4. fokozatú gastrointestinális haemorrhagia az előrehaladott stádiumú CML-ben szenvedő betegek 6%-ánál fordult elő, ezek általánosságban a kezelés félbeszakítását és transzfúzió adását tették szükségessé. Egyéb 3. vagy 4. fokozatú haemorrhagia az előrehaladott stádiumú CML-ben szenvedő betegek 2%-ánál fordult elő. A legtöbb vérzéssel kapcsolatos mellékhatás ezeknél a betegeknél jellemzően 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopeniával járt (lásd 4.8 pont). Továbbá az *in vitro* és *in vivo* thrombocyta vizsgálatok arra utalnak, hogy a SPRYCEL-kezelés reverzibilisen befolyásolja a thrombocyta aktivációt.

Óvatosan kell eljárni, ha a betegek thrombocyta-funkció gátló vagy anticoaguláns gyógyszeres kezelésre szorulnak.

Folyadékretenció

A dazatinib folyadékretenciával jár. Az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel végzett 3. fázisú klinikai vizsgálatban 3. vagy 4. fokozatú folyadékretenciót jelentettek 13 betegnél (5%) a dazatinibbel kezelt és 2 betegnél (1%) az imatinibbel kezelt csoportban, minimum 60 hónapos követés után (lásd 4.8 pont). A krónikus fázisú CML-ben szenvedő, SPRYCEL-lel kezelt összes beteg közül súlyos folyadékretenció alakult ki a SPRYCEL-t a javasolt dózisban kapó betegek (n = 548) közül 32 betegnél (6%). Az előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph⁺ ALL-ban, a

SPRYCEL javasolt dózisát kapó betegekkel (n = 304) végzett klinikai vizsgálatokban 3. vagy 4. fokozatú folyadékretenció alakult ki a betegek 8%-ánál, ezen belül 3. vagy 4. fokozatú pleuralis és pericardialis folyadékgyülemet a betegek 7%-ánál, illetve 1%-ánál jelentettek. Ezeknél a betegeknek 3. vagy 4. fokozatú pulmonalis oedemáról és pulmonalis hypertóniáról egyaránt a betegek 1%-ánál számoltak be.

Azokat a betegeket, akiknél pleuralis effusio kialakulására utaló tünetek lépnek fel mint pl. dyspnoe vagy száraz köhögés, mellkasröntgen vizsgálatnak kell alávetni. 3. vagy 4. fokozatú pleuralis effusio esetén mellkascsapolás és oxigénterápia válhat szükségessé. A folyadékretenciával járó mellékhatásokat általában szupportív terápiával, így pl. diuretikumokkal és szteroidok rövidtávú adásával kezelték (lásd 4.2 és 4.8 pont). A 65 éves és idősebb betegeknek nagyobb valószínűséggel fordul elő pleuralis folyadékgyülem, dyspnoe, köhögés, pericardialis folyadékgyülem és pangásos szívelégtelenség, mint a fiatalabb betegeknek, ezért náluk szoros ellenőrzés szükséges. Chylothorax eseteket is jelentettek olyan betegeknek, akik pleurális effúziót mutattak (lásd 4.8 pont).

Pulmonalis artériás hypertonia (PAH)

PAH (jobb szívfél katéterezéssel igazolt prekapilláris pulmonalis artériás hypertonia) esetekről számoltak be a dazatinib-kezeléssel összefüggésben (lásd 4.8 pont). A beszámolók szerint ezekben az esetekben a PAH a dazatinib-terápia megkezdése után alakult ki, akár több mint egy évvel a kezelés után.

A dazatinib-terápia elkezdése előtt a betegeknek vizsgálni kell a cardiopulmonalis alapbetegség okozta panaszokat és tüneteket. A kezelés megkezdésekor echocardiographiás vizsgálatot kell végezni minden olyan betegnek, akinél szívbetegség tünetei jelentkeznek, és mérlegelni kell az elvégzését azoknál a betegeknek, akiknél fennáll a szív vagy tüdőbetegség kockázata. Azoknál a betegeknek, akiknél a kezelés megkezdése után dyspnoe és fáradtság jelentkezik, vizsgálni kell a gyakori kórokokat beleértve a pleurális folyadékgyülemet, tüdőödémát, vérszegénységet vagy a pulmonális infiltrátumot is. A nem haematológiai mellékhatások ellátására vonatkozó ajánlások (lásd 4.2 pont) szerint a kivizsgálás alatt a dazatinib adagját csökkenteni kell, vagy a terápiát átmenetileg meg kell szakítani. Ha az adag megszakítása vagy csökkentése nem hoz javulást, illetve, ha nem találnak megfelelő magyarázatot, PAH diagnózisára kell gondolni. A diagnosztizálás során a standard gyakorlat szerinti irányelveket kell követni. Ha a PAH megerősítést nyer, a dazatinib-kezelést véglegesen le kell állítani. A kontrollvizsgálatok során a standard gyakorlat szerinti irányelveket kell követni. A dazatinibbel kezelt PAH betegeknek a dazatinib-terápia abbahagyása után a hemodinamikai és klinikai paraméterek javulását figyelték meg.

QT-intervallum-megnyúlás

In vitro adatok arra utalnak, hogy a dazatinib potenciálisan megnyújtja a kamra repolarizációs idejét (QT-intervallum) (lásd 5.3 pont). Az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-lel kapcsolatos 3. fázisú vizsgálatban, minimum 60 hónapig követett, dazatinibbel kezelt 258 és imatinibbel kezelt 258 beteg közül mindkét csoportban 1 betegnek (< 1%) számoltak be mellékhatásként QTc-intervallum-megnyúlásról. A QTcF kiinduláshoz viszonyított medián változása 3,0 msec volt a dazatinibbel kezelt betegeknek és 8,2 msec az imatinibbel kezelt betegeknek. Mindkét csoportban 1 betegnek (< 1%) fordult elő 500 msec-t meghaladó QTcF. A dazatinibbel kezelt 865 leukaemiás betegen végzett 2. fázisú klinikai vizsgálatokban a QTc-intervallum kiindulási értéktől való közepes eltérés 4–6 msec-nak adódott, Fridericia módszert (QTcF) alkalmazva; a felső 95%-os konfidencia intervallum a kiindulási értéktől való átlagos eltérésekre < 7 msec volt (lásd 4.8 pont).

A klinikai vizsgálatokban dazatinibet kapó, a korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló 2182 betegből 15-nél (1%) jeleztek mellékhatásként QTc-intervallum-megnyúlást. Közülük huszonegy betegnek (1%) a QTcF > 500 msec volt.

A dazatinibet fokozott óvatossággal kell alkalmazni olyan betegeknek, akiknél QTc-intervallum-megnyúlás fennáll vagy kifejlődhet. Ezek közé tartoznak a hypokalaemiás vagy hypomagnesaemiás, illetve a veleszületett, megnyúlt QT-intervallum-szindrómában szenvedők, továbbá az anti-arrhythmias gyógyszereket vagy más QT-intervallum-megnyúláshoz vezető gyógyszereket szedő és a nagy kumulatív dózisu antraciklin-kezelésben részesülő betegek. A hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát a dazatinib-kezelés megkezdése előtt korrigálni kell.

Cardialis mellékhatások

A dasatinibet egy olyan randomizált klinikai vizsgálatban értékelték, amelyben 519 újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő, korábban szívbetegséggel diagnosztizált beteg vett részt. A dasatinibet kapó betegeknek cardialis mellékhatásként pangásos szívelégtelenségről/szív működési zavarról, pericardialis folyadékgyülemről, arrythmiákról, palpitációkról, QT-intervallum-megnyúlásról és myocardialis infarctusról (beleértve a fatális kimenetelűt is) számoltak be. A cardialis mellékhatások gyakoribbak voltak a rizikófaktorokkal rendelkező betegeknek, valamint azoknál, akiknek kórtörténetében szívbetegség szerepelt. A rizikófaktorokkal rendelkező (pl. hypertoniás, hyperlipidaemiás, diabeteses) betegeket, valamint azokat, akiknek kórtörténetében szívbetegség szerepel (pl. korábbi percutan coronaria intervenció, dokumentált ischaemiás szívbetegség) szoros megfigyelés alatt kell tartani a szív működészavar jelei és tünetei szempontjából (pl. mellkasi fájdalom, légszomj és fokozott verejtékezés).

Ha ezek a panaszok vagy klinikai tünetek kialakulnak, javasolt, hogy az orvos függessze fel a dasatinib adását, és mérlegelje egy alternatív, CML-specifikus kezelés szükségességét. A tünetek megszűnése után a dasatinib-kezelés újraindítása előtt funkcionális vizsgálatot kell végezni. A dasatinib-kezelés újraindítása enyhe/közepesen súlyos mellékhatások esetén ($\leq$ II. fokozat) történhet az eredeti adaggal, súlyos mellékhatások esetén ($\geq$ III. fokozat) pedig csökkentett adaggal (lásd 4.2 pont). A kezelést folytató betegek állapotát rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

A klinikai vizsgálatokba nem vontak be kezeletlen vagy súlyos cardiovascularis betegségben szenvedő betegeket.

Thromboticus microangiopathia (TMA)

A BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorok thromboticus microangiopathiával (TMA) társulnak, beleértve a SPRYCEL-lel kapcsolatban jelentett egyedi eseteket is (lásd 4.8 pont). Ha egy SPRYCEL-t kapó betegnél TMA-ra utaló laboratóriumi vagy klinikai eltérések fordulnak elő, a SPRYCEL-kezelést fel kell függeszteni, és a TMA-ra irányuló alapos kivizsgálást kell végezni, beleértve az ADAMTS13 aktivitás és az anti-ADAMTS13 antitest meghatározását is. Ha magas anti-ADAMTS13 antitestszint mellett az ADAMTS13-aktivitás alacsony, akkor a SPRYCEL-kezelést nem szabad újrakezdeni.

Hepatitis B-reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírus hordozó betegeknek, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy a beteg halálához vezetett. A SPRYCEL-kezelés megkezdése előtt a betegeknek a HBV-fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B-kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknek (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegeknek, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV-fertőzés. A SPRYCEL-kezelést igénylő HBV-hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV-fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

A növekedésre és a fejlődésre gyakorolt hatások gyermek- és serdülőkorú betegeknek

A SPRYCEL gyermek- és serdülőkorú betegekkel végzett vizsgálataiban az imatinib-rezisztens/intoleráns Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknek és a korábban még nem kezelt Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknek legalább 2 éves kezelés után a kezeléssel összefüggő, a csontok növekedéséhez és fejlődéséhez társuló nemkívánatos eseményekről számoltak be 6 (4,6%) betegnél, amelyek közül egy intenzitása súlyos volt (3. fokozatú növekedési zavar). A 6 esetben késői epiphysis porc záródás, osteopenia, növekedési zavar és gynaecomastia esetek tartoztak (lásd 5.1 pont). Ezeket az eredményeket nehéz egy olyan krónikus betegséggel összefüggésben értelmezni, mint például a CML, ezért hosszú távú követés szükséges.

A kemoterápiával kombinációban alkalmazott SPRYCEL gyermek- és serdülőkorú betegekkel végzett vizsgálataiban az újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknek legfeljebb 2 éves kezelés után, a kezeléssel összefüggő, a csontok növekedéséhez és fejlődéséhez társuló nemkívánatos eseményekről 1 (0,6%) betegnél számoltak be. Ez az eset egy 1. fokozatú osteopenia volt.

Klinikai vizsgálatokban a SPRYCEL-lel kezelt gyermek- és serdülőkorú betegeknek a növekedés visszamaradását figyelték meg (lásd 4.8 pont). Legfeljebb 2 évig tartó kezelés után a várható testmagasság csökkenő tendenciája volt megfigyelhető, ugyanolyan mértékben, mint a kemoterápia önmagában történő alkalmazásakor, anélkül, hogy ez befolyásolta volna a várható testsúlyt és a BMI-t, és nem volt összefüggésben a hormonális eltérésekkel vagy más laboratóriumi paraméterekkel. Gyermek- és serdülőkorú betegeknek a csontnövekedés és a fejlődés monitorozása ajánlott.

Segédanyagok

Nátrium

A SPRYCEL belsőleges szuszpenzió milliliterenként 2,1 mg nátriumot tartalmaz. A belsőleges szuszpenzió 16 ml-es maximális napi adagjával számítva ez megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,7%-ának felnőtteknél.

Szacharóz

A SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz a vízzel történő elkészítést követően megközelítőleg 0,29 g/ml szacharózt tartalmaz. A javasolt gyermekgyógyászati adagolás esetén a SPRYCEL belsőleges szuszpenzió a 40 mg-os dazatinib adagban 1,17 g szacharózt, és a 150 mg-os dazatinib adagban 4,37 g szacharózt tartalmaz. Ezt diabetes mellitusban szenvedő betegeknek figyelembe kell venni.

Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban szenvedő betegek nem szedhetik a készítményt.

Fogkárosodást okozhat.

Benzoésav és benzoátok

A SPRYCEL 0,25 mg benzoésavat és 0,25 mg nátrium-benzoátot tartalmaz a belsőleges szuszpenzióban milliliterenként.

A benzoésav/benzoátsó fokozhatja a sárgaságot (a szemfehérje és a bőr sárgás elszíneződése) újszülötteknél (4 hetes kor alatt).

Benzil-alkohol

A SPRYCEL 0,017 mg benzil-alkoholt tartalmaz a belsőleges szuszpenzióban milliliterenként.

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek a légzőszervi tüneteket monitorozni kell.

A SPRYCEL alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a dazatinib-kezelést (lásd 4.6 pont). A terhes vagy olyan beteget, akik teherbe eshetnek, tájékoztatni kell a dazatinib és a segédanyagként benne lévő benzil-alkohol magzatot érintő potenciális kockázatairól, amely idővel akkumulálódhat, és metabolikus acidosist okoz.

A máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknek történő alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, mivel a benzil-alkohol idővel akkumulálódhat, és metabolikus acidosist okoz.

Kén-dioxid (E220)

Ritkán súlyos túlérzékenységi reakciókat és hörgőgörcsöt okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a dazatinib plazmakoncentrációját

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy a dazatinib a CYP3A4 enzim szubsztrátja. A dazatinib és a CYP3A4 aktivitását potenciálisan gátló gyógyszerek vagy hatóanyagok együttes alkalmazása (pl.

ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, ritonavir, telitromicin, grépfrútlé) növelhetik a dazatinib expozíciót. Ezért a dazatinib-kezelés alatt álló betegeknek erős CYP3A4-inhibitorok szisztémás adása nem javallott (lásd 4.2 pont).

In vitro kísérletek alapján, klinikailag releváns koncentrációknál a dazatinib plazmaproteinekhez való kötődése kb. 96%. Nem történtek vizsgálatok annak kiértékelésére, hogy a dazatinib interakcióba lép-e egyéb, proteinekhez kötődő gyógyszerekkel. A kizorítás mértéke és annak klinikai jelentősége nem ismeretes.

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a dazatinib plazmakoncentrációját

A dazatinibet 8 napon át esténként 600 mg rifampicinnel, egy erős CYP3A4-induktorral egyidejűleg alkalmazva, a dazatinib AUC-je 82%-kal csökkent. A CYP3A4 aktivitását indukáló egyéb gyógyszerek (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy *Hypericum perforatum*-ot tartalmazó gyógynövénykészítmények, más néven közönséges orbáncfű) is fokozhatják a dazatinib metabolizmusát, és csökkenthetik plazmakoncentrációját. Ezért erős CYP3A4-induktorok dazatinibbel való egyidejű adása nem javallott. Azoknak a betegeknek, akiknek indokolt rifampicin vagy egyéb CYP3A4-induktorok alkalmazása, más, gyengébb enziminduktor hatású alternatív gyógyszert kell adni. A gyenge CYP3A4-induktor dexametazon dazatinibbel való egyidejű alkalmazása megengedett. A dazatinib görbe alatti területe (AUC) a dexametazon egyidejű alkalmazásával előreláthatóan hozzávetőlegesen 25%-kal csökken, ami klinikai szempontból valószínűleg nem jelentős.

Hisztamin-2-antagonisták és protonpumpa-inhibitorok

A gyomorsavtermelés hosszú távú gátlása H2-antagonistákkal vagy protonpumpa-inhibitorokkal (pl. famotidin és omeprazol) valószínűleg csökkenti a dazatinib-expozíciót. Egészséges önkénteseken egyszeri adagolással végzett vizsgálatban famotidin adagolása 10 órával az egyszeri SPRYCEL-dózis beadása előtt, 61%-kal csökkentette a dazatinib-expozíciót. Egy 14 egészséges önkéntesen végzett vizsgálatban az egyszeri 100 mg SPRYCEL-dózis beadása – 22 órával egy 4 napos 40 mg-os omeprazol-dózist követően – egyensúlyi állapotban 43%-kal csökkentette a dazatinib AUC- és 42%-kal a C_{max} -értékét. Megfontolandó antacidumok adása a H2-antagonisták vagy protonpumpa-inhibitorok helyett a SPRYCEL-kezelés alatt álló betegeknek (lásd 4.4 pont).

Antacidumok

Nem-klinikai adatok azt bizonyítják, hogy a dazatinib oldékonysága pH-függő. Egészséges önkénteseken alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid savkötő szerek és SPRYCEL egyidejű adása 55%-kal csökkentette az egyszeri SPRYCEL dózis AUC-ját és 58%-kal a C_{max} -ot. Azonban, ha az antacidumokat 2 órával az egyszeri SPRYCEL dózis beadása előtt alkalmazták, nem volt megfigyelhető számottevő változás sem a dazatinib koncentrációjában, sem az expozícióban. A savkötő szerek tehát 2 órával a SPRYCEL beadása előtt vagy 2 órával a beadása után alkalmazhatók (lásd 4.4 pont).

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját a dazatinib megváltoztathatja

Dazatinib és egy CYP3A4-szubsztrát egyidejű alkalmazása fokozhatja a CYP3A4-szubsztrát expozíciót. Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban egyszeri 100 mg dazatinib-dózis 20, illetve 37%-kal emelte az ismert CYP3A4-szubsztrát, a szimvasztain AUC-ját, illetve a C_{max} expozíciót. Nem zárható ki, hogy többszörös dazatinib-dózis után a hatás nagyobb. Ezért az ismerten szűk terápiás index-szel rendelkező CYP3A4-szubsztrátokat (pl. asztemizol, terfenadin, cizaprid, pimoizid, kinidin, bepridil vagy az ergot-alkaloidok [ergotamin, dihidroergotamin]) fokozott óvatossággal kell alkalmazni a dazatinib-kezelés alatt álló betegeknek (lásd 4.4 pont).

In vitro adatok alapján fennáll a potenciális interakció veszélye CYP2C8-szubsztrátokkal, mint pl. a glitazonok.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/ fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A nemi életet élő férfiaknak és a fogamzóképes korban lévő nőknek is hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Humán tapasztalatok alapján a dazatinib terhesség alatt történő alkalmazása feltehetően kongenitális malformációkat okoz a magzatnál, beleértve a velőcsőzáródási rendellenességeket és káros farmakológiai hatásokat. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A SPRYCEL alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a dazatinib-kezelést. Amennyiben a SPRYCEL-t terhesség során alkalmazzák, a beteget fel kell világosítani a magzatot érintő esetleges kockázatokról.

Szoptatás

A dazatinib humán vagy állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Fizikai-kémiai és a rendelkezésre álló farmakodinámiai/toxikológiai adatok a dazatinib kiválasztódását igazolták az anyatejbe, ezért az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A SPRYCEL alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

A terhes vagy szoptató nőknek kerülniük kell a SPRYCEL belsőleges szuszpenzióhoz való porral történő expozíciót.

Termékenység

Az állatkísérletekben a hím és nőstény patkányok fertilitását nem befolyásolta a dazatinib-kezelés (lásd 5.3 pont). Az orvosoknak és más egészségügyi szakembereknek tanácsot kell adniuk a megfelelő életkorú férfi betegeknek a SPRYCEL fertilitásra gyakorolt hatásairól, és ennek a tanácsadásnak ki kell terjednie a sperma fagyasztva tárolásának mérlegelésére is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A SPRYCEL kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a dazatinib-kezelés alatt olyan mellékhatások léphetnek fel, mint pl. szédülés vagy homályos látás. Ezért óvatosság ajánlott gépjárművezetés és gépek üzemeltetése esetén.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alábbiakban leírt adatok a klinikai vizsgálatokban tesztelt összes vizsgált dózisban tükrözik a monoterápiában alkalmazott SPRYCEL-expozíciót (N = 2900), beleértve 324, újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő felnőtt beteget, 2388, imatinib-rezisztens vagy -intoleráns, krónikus vagy előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph+ ALL-ban szenvedő felnőtt beteget és 188 gyermek- és serdülő korú beteget is.

A 2712, akár krónikus fázisú vagy előrehaladott stádiumú CML-ben, illetve Ph+ ALL-ban szenvedő felnőtt betegnél a kezelés medián időtartama 19,2 hónap volt (tartomány: 0–93,2 hónap). Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel végzett randomizált vizsgálatban a kezelés medián időtartama megközelítőleg 60 hónap volt. Az 1618, krónikus fázisú CML-ben szenvedő felnőtt betegnél a kezelés medián időtartama 29 hónap volt (tartomány: 0–92,9 hónap). Az 1094, előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph+ ALL-ban szenvedő felnőtt betegnél a kezelés medián időtartama 6,2 hónap volt (tartomány: 0–93,2 hónap). A gyermekgyógyászati vizsgálatokban résztvevő 188 betegnél a kezelés medián időtartama 26,3 hónap volt (tartomány: 0–99,6 hónap). A 130, krónikus fázisú CML-ben szenvedő, SPRYCEL-lel kezelt gyermek- és serdülőkorú beteg csoportban a kezelés medián időtartama 42,3 hónap volt (tartomány: 0,1–99,6 hónap).

A SPRYCEL-lel kezelt betegek többsége tapasztalt mellékhatásokat valamikor. A 2712, SPRYCEL-lel kezelt, felnőtt betegből álló teljes populációból 520 beteg (19%) észlelt a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatásokat.

A SPRYCEL általános biztonságossági profilja a Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati populációban hasonló volt a felnőtt populációban észlelthez, tekintet nélkül a gyógyszerformára, azzal a kivétellel, hogy pericardialis folyadékgyülemről, pleuralis folyadékgyülemről pulmonalis oedemáról vagy pulmonalis hypertóniáról nem számoltak be a gyermekgyógyászati populációban. A 130, SPRYCEL-lel kezelt, krónikus stádiumú CML-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteg közül 2-nél (1,5%) tapasztaltak a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatásokat.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kóros laboratóriumi értékek kivételével az alábbi mellékhatásokat jelentették a monoterápiában alkalmazott SPRYCEL-lel végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követő tapasztalatok alapján (5. táblázat). A mellékhatások osztályozása szervrendszer és gyakoriság szerint történt. A gyakoriság definíciói az alábbiak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat: A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
<i>Nagyon gyakori</i>	infekció (beleértve a bakteriális, virális, gombás, nem specifikált fertőzéseket)
<i>Gyakori</i>	pneumonia (beleértve bakteriális, virális és gombás), felső légúti fertőzés/gyulladás, herpes vírus infekció (beleértve a citomegalovírust – CMV is), enterocolitis fertőzés, sepsis (beleértve a fatális kimenetelű nem gyakori eseteket)
<i>Nem ismert</i>	hepatitis B-reaktiváció
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	myelosuppressio (beleértve az anaemiát, neutropeniát, thrombocytopeniát is)
<i>Gyakori</i>	lázás neutropenia
<i>Nem gyakori</i>	lymphadenopathia, lymphopenia
<i>Ritka</i>	tiszta vörösvértest aplasia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	hyperszenzitivitás (beleértve az erythema nodosumot)
<i>Ritka</i>	anaphylaxiás shock
Endokrin betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	hypothyreosis
<i>Ritka</i>	hyperthyreosis, thyroiditis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	étvágyzavarok ^a , hyperuricaemia
<i>Nem gyakori</i>	tumor lysis szindróma, dehydratio, hypalbuminaemia, hypercholesterinaemia
<i>Ritka</i>	diabetes mellitus
Pszichiátriai kórképek	
<i>Gyakori</i>	depressio, insomnia
<i>Nem gyakori</i>	szorongás, zavart állapot, érzelmi labilitás, csökkent libido
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	fejfájás
<i>Gyakori</i>	neuropathia (beleértve a perifériás neuropathiát), szédülés, dysgeusia, aluszékonyság
<i>Nem gyakori</i>	központi idegrendszeri vérzés ^{*b} , ájulás, tremor, amnesia, egyensúlyzavar
<i>Ritka</i>	cerebrovasculáris törtézés, tranziens ischaemiás attack, convulsio, látóideg-gyulladás, nervus VII paralysis, demencia, ataxia

Szembetegségek és szemészeti tünetek	
<i>Gyakori</i>	látási rendellenesség (beleértve a látászavart, homályos látást és csökkent látásélességet), száraz szem
<i>Nem gyakori</i>	látásromlás, conjunctivitis, photophobia, fokozott könnyezés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
<i>Gyakori</i>	tinnitus
<i>Nem gyakori</i>	hallásvesztés, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
<i>Gyakori</i>	pangásos szívelégtelenség/szívműködési zavar ^c , pericardialis folyadékgyülem*, arrhythmia (beleértve a tachycardiát), palpitációk
<i>Nem gyakori</i>	myocardialis infarctus (beleértve a fatális eseteket is)*, az elektrokardiogram QT-szakaszának megnyúlása*, pericarditis, ventriculáris arrhythmia (beleértve a ventriculáris tachycardiát), angina pectoris, cardiomegalia, kóros T-hullám az elektrokardiogramon, emelkedett troponinszint
<i>Ritka</i>	cor pulmonale, myocarditis, akut coronaria szindróma, szívleállás, PR-megnyúlás az elektrokardiogramon, koszorúér-betegség, pleuropericarditis
<i>Nem ismert</i>	pitvarfibrilláció/pitvarlebegés
Érbetegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	haemorrhagia ^d
<i>Gyakori</i>	hypertonia, hóhullámok
<i>Nem gyakori</i>	hypotensio, thrombophlebitis, thrombosis
<i>Ritka</i>	mélyvénás thrombosis, embolisatio, livedo reticularis
<i>Nem ismert</i>	thromboticus microangiopathia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	pleuralis folyadékgyülem*, dyspnoe
<i>Gyakori</i>	pulmonalis oedema*, pulmonalis hypertonia*, tüdő infiltratio, pneumonitis, köhögés
<i>Nem gyakori</i>	pulmonalis artériás hypertonia, bronchospasmus, asthma, chylothorax*
<i>Ritka</i>	pulmonalis embolia, akut respiratorikus distress szindróma
<i>Nem ismert</i>	intersititalis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom
<i>Gyakori</i>	gastrointestinális vérzés*, colitis (beleértve a neutropeniás colitist), gastritis, a mucosa gyulladása (beleértve a mucosist/stomatitist), dyspepsia, hasi distensio, constipatio, a szájüregi lágszövet rendellenessége
<i>Nem gyakori</i>	pancreatitis (beleértve az akut pancreatitist is), a tápcsatorna felső szakaszán kialakuló fekély, oesophagitis, ascites*, fissura ani, dysphagia, gastrooesophagealis reflux betegség
<i>Ritka</i>	fehérjevesztéssel járó gastroenteropathia, ileus, fistula ani
<i>Nem ismert</i>	fatális gastrointestinalis vérzés*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	hepatitis, cholecystitis, cholestasis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori</i>	bőrkiütések ^e
<i>Gyakori</i>	alopecia, dermatitis (beleértve az eczemát), pruritus, acne, száraz bőr, urticaria, hyperhidrosis
<i>Nem gyakori</i>	neutrophil dermatosis, fényérzékenység, pigmentációs zavarok, panniculitis, bőrfekély, bullosus állapotok, köröm rendellenességek, palmo-plantáris erythrodysesthesia szindróma, hajbetegség
<i>Ritka</i>	leukocytoclasticus vasculitis, cutan fibrosis
<i>Nem ismert</i>	Stevens-Johnson-szindróma ^f
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori</i>	csont- és izomrendszeri fájdalom ^g
<i>Gyakori</i>	arthralgia, myalgia, izomgyengeség, izom- és ízületi merevség, izomspasmus
<i>Nem gyakori</i>	rhabdomyolysis, osteonecrosis, izomgyulladás, tendinitis, arthritis
<i>Ritka</i>	késői epiphysis porc záródás ^h , növekedési zavar ^h

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	beszűkült veseműködés (beleértve a veseelégtelenséget is), gyakori vizelés, proteinuria
<i>Nem ismert</i>	nephrosis szindróma
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek	
<i>Ritka</i>	abortus
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	gynecomastia, menstruációs zavar
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
<i>Nagyon gyakori</i>	perifériás oedema ⁱ , fáradtság érzet, láz, arc oedema ⁱ
<i>Gyakori</i>	asthenia, fájdalom, mellkasi fájdalom, generalizált oedema ^{*k} , hidegrázás
<i>Nem gyakori</i>	rossz közérzet, egyéb superficialis oedema ^l
<i>Ritka</i>	járászavar
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
<i>Gyakori</i>	testtömeg csökkenés, testtömeg gyarapodás
<i>Nem gyakori</i>	emelkedett szérum kreatinin-foszfofináz, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
<i>Gyakori</i>	contusio

^a Beleértve az alábbiakat is: csökkent étvágy, korai jóllakottság, fokozott étvágy.

^b Beleértve az alábbiakat is: központi idegrendszeri vérzés, agyi haematoma, agyi haemorrhagia, extradurális haematoma, intracraniális haemorrhagia, haemorrhagiás stroke, subarachnoidális haemorrhagia, subdurális haematoma és subdurális haemorrhagia.

^c Beleértve az alábbiakat is: emelkedett agyi natriureticus peptidszint, ventriculáris dysfunctio, balkamra dysfunctio, jobbkamra dysfunctio, szívelégtelenség, akut szívelégtelenség, krónikus szívelégtelenség, pangásos szívelégtelenség, cardiomyopathia, congestiv cardiomyopathia, diastolés dysfunctio, csökkent ejectió frakció és kamrai elégtelenség, balkamra elégtelenség, jobbkamra elégtelenség és ventricularis hypokinesis.

^d A gastrointestinalis vérzés és a központi idegrendszeri vérzés kivételével, mivel ezek a mellékhatások az emésztőrendszeri betegségek és tünetek, illetve az idegrendszeri betegségek és tünetek között szerepelnek.

^e Beleértve az alábbiakat is: gyógyszer okozta eruptio, erythema, erythema multiforme, erythrosis, exfoliatív bőrkiütés, generalizált erythema, genitális bőrkiütés, meleg okozta bőrkiütés, milia, miliaria, psoriasis pustulosa, bőrkiütés, erythematosus bőrkiütés, folliculáris bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, maculáris bőrkiütés, maculo-papuláris bőrkiütés, papuláris bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, pustuláris bőrkiütés, vesiculáris bőrkiütés, a bőr exfoliatója, bőr irritáció, toxikus cutan eruptio, urticaria vesiculosa és vasculitises bőrkiütés.

^f A forgalomba hozatalt követően, egyedi esetekben Stevens—Johnson szindrómáról számoltak be. Nem lehetett megállapítani, hogy ezek a mucocutan mellékhatások a SPRYCEL-el vagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel álltak közvetlen összefüggésben.

^g Csont- és izomrendszeri fájdalmat jelentettek a kezelés alatt vagy annak befejezése után.

^h A gyermekgyógyászati vizsgálatokban jelentett gyakoriság: gyakori.

ⁱ Gravitációs oedema, lokális oedema, perifériás oedema.

^j Conjunctivalis oedema, szem oedema, szem duzzanat, szemhéj oedema, arc oedema, ajak oedema, macula oedema, száj oedema, orbitalis oedema, periorbitalis oedema, feldagadt arc.

^k Folyadék túlterhelés, folyadékretenció, gastrointestinalis oedema, generalizált oedema, perifériás duzzanat, oedema, szívbetegek miatti oedema, perinephrikus folyadékgyülem, beavatkozást követő oedema, visceralis oedema.

^l Genitalis duzzanat, oedema az incisio helyén, genitalis oedema, penis oedema, penis duzzanat, scrotalis oedema, bőrduzzanat, testicularis duzzanat, vulvovaginalis duzzanat.

^{*} További részletekért lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások” pontot

Egyes kiválasztott mellékhatások

Myelosuppressio

A SPRYCEL-kezelés anaemiával, neutropeniával és thrombocytopeniával jár. Ezek előfordulása korábbi és sokkal gyakoribb előrehaladott fázisú CML-ben vagy Ph+ ALL-ben, mint krónikus fázisú CML-ben (lásd 4.4 pont).

Vérzés

A petechia és epistaxis felléptétől a 3. vagy 4. fokozatú gastrointestinalis haemorrhagia és a központi idegrendszerben fellépő vérzés kialakulásáig terjedő, gyógyszerrel összefüggő vérzéssel járó mellékhatásokról számoltak be SPRYCEL-t szedő betegeken (lásd 4.4 pont).

Folyadékretenció

Különböző mellékhatásokat, például a pleuralis folyadékgyülemet, ascitest, pulmonalis oedemát és pericardialis folyadékgyülemet superficialis oedemával vagy anélkül, együttesen jelezhet a

„folyadékretenció”. Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben végzett vizsgálatban a minimum 60 hónapos követés után a dazatinibbel összefüggő folyadékretenció mellékhatások közé tartozott a pleuralis folyadékgyülem (28%), a superficialis oedema (14%), a pulmonalis hypertonia (5%), a generalizált oedema (4%) és a pericardialis folyadékgyülem (4%). Pangásos szívelégtelenségről/cardialis dysfunctióról és pulmonalis oedemáról a betegek < 2%-ánál számoltak be.

A dazatinibbel összefüggő pleuralis folyadékgyülem (összes fokozat) idő szerinti kumulatív aránya 10% volt a 12. hónapban, 14% volt a 24. hónapban, 19% volt a 36. hónapban, 24% volt a 48. hónapban, és 28% volt a 60. hónapban. Összesen 46, dazatinibbel kezelt betegnek volt recidív pleuralis folyadékgyüleme. Tizenhét betegnek volt 2 különálló pleuralis folyadékgyülem mellékhatása, 6-nak volt 3 mellékhatása, 18-nak volt 4–8 mellékhatása, és 5-nek volt több mint 8 epizódja.

Az első, dazatinibbel összefüggő 1. vagy 2. fokozatú pleuralis folyadékgyülemig eltelt medián időtartam 114 hét volt (tartomány: 4–299 hét). A pleuralis folyadékgyülemmel bíró betegek kevesebb, mint 10%-ának volt súlyos (3. vagy 4. fokozatú), dazatinibbel összefüggő pleuralis folyadékgyüleme. A ≥ 3 . fokozatú, dazatinibbel összefüggő pleuralis folyadékgyülem első előfordulásáig eltelt medián időtartam 175 hét volt (tartomány: 114–274 hét). A dazatinibbel összefüggő pleuralis folyadékgyülem medián időtartama (összes fokozat) 283 nap volt (~40 hét).

A pleuralis folyadékgyülem rendszerint reverzibilis volt, és a SPRYCEL-kezelés megszakításával és diuretikumok alkalmazásával vagy egyéb, megfelelő szupportív kezelésekkel kezelhető volt (lásd 4.2 és 4.4 pont). A gyógyszerrel összefüggő pleuralis folyadékgyülemmel bíró, dazatinibbel kezelt betegek ($n = 73$) közül 45-nél (62%) szakították meg az adagolást, és 30-nál (41%) csökkentették az adagot. Ezen kívül 34 (47%) kapott diuretikumokat, 23 (32%) kapott kortikoszteroidokat, és 20 (27%) egyaránt kapott kortikoszteroidokat és diuretikumokat is. Kilenc (12%) beteg esett át terápiás thoracentesisen.

A dazatinibbel kezelt betegek 6%-a hagyta abba a kezelést gyógyszerrel összefüggő pleuralis folyadékgyülem miatt.

A pleuralis folyadékgyülem nem rontotta a betegek válaszreakciót elérő képességét. Az adagolás megszakítása vagy a dózis módosítása ellenére a pleuralis folyadékgyülemmel bíró, dazatinibbel kezelt betegek 96%-a ért el cCCyR-t, 82%-a ért el MMR-t, és 50%-a ért el MR4,5-öt.

A krónikus fázisú CML-ben és előrehaladott stádiumú CML-ben vagy Ph+ ALL-ban szenvedő betegekre vonatkozó további információkért lásd a 4.4 pontot.

Chylothorax eseteket jelentettek olyan betegeknél, akik pleurális effúziót mutattak. A chylothorax néhány esetben a dazatinib-kezelés abbahagyása, félbeszakítása vagy a dózis csökkentése után rendeződött, de a legtöbb esetben kiegészítő kezelésre is szükség volt.

Pulmonalis artériás hypertonia (PAH)

A dazatinib-expozícióval összefüggő PAH (jobb szívfél katéterezéssel igazolt prekapilláris pulmonalis artériás hypertonia) esetekről számoltak be. A beszámolók szerint ezekben az esetekben a PAH a dazatinib-terápia megkezdését követően alakult ki, akár több mint egy évvel a kezelés után. A dazatinib-kezelés alatt bejelentett PAH-esetknél a betegek gyakran egyéb gyógyszereket is szedtek egyidejűleg, vagy a daganatos megbetegedésen kívül más betegségük is volt. Egyes PAH-betegeknél a dazatinib-terápia megszakítása után a hemodinamikai és klinikai paraméterek javulását figyelték meg.

QT-intervallum-megnyúlás

Az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkal elvégzett 3. fázisú vizsgálatban a SPRYCEL-lel kezelt betegek közül 1-nél (< 1%) fordult elő 500 ms-ot meghaladó QTcF, minimum 12 hónapos követés után (lásd 4.4 pont). Minimum 60 hónapos követés után újabb betegeknél nem számoltak be 500 ms-ot meghaladó QTcF előfordulásáról.

A korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegekkal elvégzett 5 2. fázisú klinikai vizsgálatban 865, naponta kétszer 70 mg SPRYCEL-t kapó betegnél végeztek EKG-vizsgálatot a kiinduláskor majd a kezelés közben rendszeres időközönként az előre meghatározott időpontokban, amelyek eredményét központilag olvasták le. A QT-szakaszt Fridericia-módszerrel korrigálták a szívfrekvenciára. A 8. napon minden adagolást követő időpontban a QTcF-szakasz kiinduláshoz viszonyított közepes változása 4–6 ms volt, 7 ms-ot meghaladó felső 95%-os konfidencia intervallummal. A korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegekkal elvégzett

klinikai vizsgálatokban SPRYCEL-t kapó 2182 beteg közül 15-nél (1%) számoltak be mellékhatásként QTc megnyúlásról. Huszonegy betegnél (1%) észleltek 500 ms-ot meghaladó QTcF-értéket (lásd 4.4 pont).

Cardialis mellékhatások

Azokat a betegeket, akik a szívbetegségek szempontjából rizikófaktorokkal rendelkeznek vagy kórtörténetükben ilyen betegség szerepel, szoros megfigyelés alatt kell tartani a szív működési zavar jelei és tünetei vonatkozásában, állapotukat folyamatosan értékelni kell és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B-reaktiváció

A BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis B reaktivációjáról számoltak be. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

A 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban a krónikus fázisú CML-ben szenvedő, a korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegeknél (medián kezelési idő 30 hónap) a pleurális folyadékgyülem és a pangásos szívelégtelenség/szív működési zavar előfordulási aránya kisebb volt azon betegeknél, akiket naponta egyszer 100 mg SPRYCEL-lel kezeltek, mint azoknál, akiket naponta kétszer 70 mg SPRYCEL-lel kezeltek. Myelosuppressiót is kisebb gyakorisággal jelentettek a napi egyszeri 100 mg-os terápiás csoportban (lásd lentebb Laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérései). A napi egyszeri 100 mg-os csoportban a kezelés medián időtartama 37 hónap volt (tartomány: 1–91 hónap). A napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett, kiválasztott mellékhatások kumulatív arányait a 6a táblázat mutatja.

6a táblázat: Egy 3. fázisú, dózisoptimalizációs vizsgálatban jelentett, kiválasztott mellékhatások (imatinib-intoleráns vagy -rezisztens, krónikus fázisú CML)^a

	Minimum 2 éves követés		Minimum 5 éves követés		Minimum 7 éves követés	
	Minden fokozat	3./4. fokozat	Minden fokozat	3./4. fokozat	Minden fokozat	3./4. fokozat
Javasolt kifejezés	Betegek százaléka (%)					
Hasmenés	27	2	28	2	28	2
Folyadékretenció	34	4	42	6	48	7
Superficialis oedema	18	0	21	0	22	0
Pleurális folyadékgyülem	18	2	24	4	28	5
Generalizált oedema	3	0	4	0	4	0
Pericardialis folyadékgyülem	2	1	2	1	3	1
Pulmonalis hypertonia	0	0	0	0	2	1
Vérzés	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinalis vérzés	2	1	2	1	2	1

^a A 3. fázisú, dózisoptimalizációs vizsgálat eredményeit a javasolt, napi egyszeri 100 mg-os kezdő adagot kapó populációból (n = 165) jelentették.

A 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban előrehaladott CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél a medián kezelési idő 14 hónap volt az akcelerált fázisú CML-es, 3 hónap a myeloid blastos CML-es, 4 hónap a lymphoid blastos CML-es és 3 hónap a Ph+ ALL-es betegeknél. A napi egyszeri 140 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett, kiválasztott mellékhatásokat a 6b táblázat mutatja. A napi kétszeri 70 mg-os rezsimet szintén vizsgálták. A napi egyszeri 140 mg-os rezsim hasonló hatásossági profilt mutatott, mint a napi kétszeri 70 mg-os rezsim, de kedvezőbb volt a biztonságossági profilja.

**6b táblázat: Válogatás a 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban jelentett mellékhatásokból:
Előrehaladott fázisú CML és Ph+ ALL^a**

Javasolt kifejezés	140 mg naponta egyszer n = 304	
	Minden fokozat	3./4. fokozatú
	Betegek százaléka (%)	
Hasmenés	28	3
Folyadékretenció	33	7
Superficialis oedema	15	< 1
Pleuralis folyadékgyülem	20	6
Generalizált oedema	2	0
Pangásos szívelégtelenség	1	0
/szívműködési zavar ^b		
Pericardialis folyadékgyülem	2	1
Pulmonalis oedema	1	1
Vérzés	23	8
Gastrointestinalis vérzés	8	6

^a A 3. fázisú, dózisoptimalizációs vizsgálat eredményeit a javasolt, napi egyszeri 140 mg-os kezdő adagot kapó populációból (n = 304) jelentették a vizsgálat 2. évben végzett utolsó kontrollvizsgálatakor.

^b Beleértve az alábbiakat is: ventriculáris dysfunctio, szívelégtelenség, pangásos szívelégtelenség, cardiomyopathia, congestiv cardiomyopathia, diastolés dysfunctio, csökkent ejectió frakció és kamrai elégtelenség.

Ezen kívül két, további vizsgálatban összesen 161 Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteg részvételével is vizsgálták a kemoterápiával kombinációban alkalmazott SPRYCEL-t. A pivotális vizsgálatban 106 gyermekgyógyászati beteg részesült kemoterápiával kombinációban alkalmazott, folyamatos adagolási rend szerinti SPRYCEL-kezelésben. Egy szupportív vizsgálatban 55 gyermek- és serdülőkorú betegből 35 részesült kemoterápiával kombinációban alkalmazott szakaszos adagolási rend szerinti SPRYCEL-kezelésben (két hét kezelés után egy vagy két hét szünet), és 20 beteg részesült kemoterápiával kombinációban alkalmazott folyamatos adagolási rend szerinti SPRYCEL-kezelésben. A 126, Ph+ ALL-ben szenvedő, folyamatos adagolási rend szerinti SPRYCEL-lel kezelt gyermekgyógyászati betegcsoportban a kezelés medián időtartama 23,6 hónap volt (tartomány: 1,4–33 hónap).

A 126, folyamatos adagolási rend szerint kezelt, Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülő korú beteg közül 2-nél (1,6%) tapasztaltak a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatásokat. E két gyermekgyógyászati vizsgálat során a folyamatos adagolási rend szerint kezelt betegeknél $\geq 10\%$ -os gyakorisággal előforduló jelentett mellékhatásokat a 7. táblázat mutatja. Kiemelendő, hogy ebben a betegcsoportban pleuralis folyadékgyülemet 7 betegnél (5,6%) jelentettek, ezért ezt a táblázat nem tartalmazza.

7. táblázat: A Ph+ ALL-ben szenvedő, kemoterápiával kombinációban alkalmazott, folyamatos adagolási rend szerinti SPRYCEL-kezelésben részesülő gyermek- és serdülőkorú betegek $\geq 10\%$ -ánál jelentett mellékhatások (n = 126)a

Mellékhatások	Betegek százaléka (%)	
	Minden fokozat	3./4. fokozatú
láz	27,0	26,2
hasmenés	20,6	5,6
hányinger	20,6	4,8
hányás	14,3	3,2
hasi fájdalom	12,7	4,8
hasmenés	12,7	5,6
láz	11,1	4,8
fejfájás	10,3	4,8
csökkent étvágy	10,3	0
fáradtság	10,3	0

^a A pivotális vizsgálatban a 106 betegből 24 legalább egyszer kapott belsőleges szuszpenzióhoz való por gyógyszerformát, és közülük 8 kizárólag a belsőleges szuszpenzióhoz való por gyógyszerformát kapta.

Laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérései

Haematologiai paraméterek

3. fázisú vizsgálatban újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegeknél 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltéréseket jelentettek, minimum 12 hónapos követés után, a SPRYCEL-t szedő betegeknél: neutropeniát (21%), thrombocytopeniát (19%), és anaemiát (10%). Minimum 60 hónapos követés után a neutropenia, a thrombocytopenia és az anaemia kumulatív aránya sorrendben 29%, 22% és 13% volt.

A SPRYCEL-kezelést kapó, 3. vagy 4. fokozatú myelosuppressiót mutató, újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegek az adagolás rövid megszakítása és/vagy dóziscsökkentés után általában rendbe jöttek, és a kezelést a betegek 1,6%-ánál kellett véglegesen leállítani, minimum 12 hónapos követés után. Minimum 60 hónapos követés után a kezelés 3. vagy 4. fokozatú myelosuppressio miatti végleges leállításának kumulatív aránya 2,3% volt.

A korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló CML-es betegeknél a cytopeniák (thrombocytopenia, neutropenia és anaemia) a CML állandó velejárói. Jóllehet a cytopeniák előfordulása egyértelműen függött a betegség stádiumától is. A 3. és 4. fokozatú haematológiai eltérések gyakorisága a 8. táblázatban található.

8. táblázat: CTC 3. és 4. fokozatú haematológiai laboratóriumi eltérések a korábbi imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegekkal elvégzett klinikai vizsgálatokban^a

	Krónikus fázis (n = 165) ^b	Akcelerált fázis (n = 157) ^c	Myeloid blastos fázis (n = 74) ^c	Lymphoid blastos fázis és Ph+ ALL (n = 168) ^c
Betegek százaléka (%)				
Haematológiai paraméterek				
Neutropenia	36	58	77	76
Thrombocytopenia	23	63	78	74
Anaemia	13	47	74	44

^a A 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálat eredményeit a vizsgálat 2. évben végzett utolsó kontrollvizsgálatakor jelentették.

^b A CA180-034 vizsgálat eredményei a napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett.

^c A CA180-035 vizsgálat eredményei a napi egyszeri 140 mg-os javasolt kezdő dózis mellett.

CTC fokozatok: neutropenia (3-as fokozat: $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, 4-es fokozat: $< 0,5 \times 10^9/l$); thrombocytopenia (3-as fokozat: $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, 4-es fokozat: $< 25 \times 10^9/l$); anaemia (hemoglobin 3-as fokozat $\geq 65 - < 80 g/l$, 4-es fokozat $< 65 g/l$).

A napi egyszeri 100 mg-os dózissal kezelt betegek között a kumulatív 3. vagy 4. fokozatú cytopeniák aránya a 2. és 5. évben hasonló volt, köztük: a neutropenia (35% vs. 36%), a thrombocytopenia (23% vs. 24%) és az anaemia (13% vs. 13%).

Azon betegek állapota, akiknél 3. vagy 4. fokozatú myelosuppressio alakult ki, az rendszerint gyorsan rendeződött az adagolás átmeneti felfüggesztését és/vagy a dózis csökkentését követően és a kezelés végleges abbahagyása csak a betegek 5%-ánál vált szükségessé. A legtöbb beteg a myelosuppressio további jele nélkül folytatta a kezelést.

Biokémiai paraméterek

Újonnan diagnosztizált krónikus CML-ben szenvedő SPRYCEL-lel kezelt betegeknél 3. vagy 4. fokozatú hypophosphataemiát jelentettek az esetek 4%-ában valamint a transzaminázok, kreatinin és a bilirubin szintjének 3. vagy 4. fokozatú emelkedését a betegek kevesebb, mint 1%-ában, minimum 12 hónapos követés után. Minimum 60 hónapos követés után a 3. vagy 4. fokozatú hypophosphataemia kumulatív aránya 7% volt, a 3. vagy 4. fokozatú kreatinin- és bilirubinszint-emelkedés 1% volt, a 3. vagy 4. fokozatú transzaminázszint-emelkedés pedig 1% maradt. Ezen biokémiai laboratóriumi paraméterek miatt egy esetben sem kellett megszakítani a SPRYCEL-kezelést.

Kétéves követés

A transzaminázok és a bilirubin szintjének 3. vagy 4. fokozatú emelkedését a krónikus fázisú CML-es (rezisztens vagy imatinibet nem toleráló) betegek 1%-ánál jelentették, de ezek szintjének emelkedését gyakrabban (1—7%) jelentették előrehaladott CML és Ph+ ALL esetén. Az eltérések általában jól kezelhetők voltak a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával. A 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban krónikus fázisú CML esetén a transzaminázok és a bilirubin szintjének 3. vagy 4. fokozatú emelkedését jelentették a betegek $\leq 1\%$ -ánál, hasonlóan alacsony előfordulással a négy kezelt csoportban. A 3. fázisú dózisoptimalizációs vizsgálatban előrehaladott fázisú CML és Ph+ ALL esetén minden kezelt csoportban a betegek 1–5%-ánál a transzaminázok és a bilirubin szintjének 3. vagy 4. fokozatú emelkedését jelentették.

3. vagy 4. fokozatú átmeneti hypocalcaemia fordult elő a klinikai vizsgálat valamely szakaszában azon SPRYCEL-lel kezelt betegek 5%-ánál, akiknél a vizsgálat megkezdésekor normál szintet mértek. Általánosságban leszögezhető, hogy nem volt összefüggés a csökkent kalciumszint és a klinikai tünetek között. A 3. vagy 4. fokozatú hypocalcaemia gyakran jól befolyásolható volt orális kalcium pótlással. 3. vagy 4. fokozatú hypocalcaemiát, hypokalaemiát és hypophosphataemiát jelentettek a CML összes fázisában szenvedő betegnél, de emelkedett gyakorisággal jelentették a myeloid vagy lymphoid blastos fázisú CML-es és Ph+ ALL-es betegeknél. A kreatininszint 3. vagy 4. fokozatú emelkedését jelentették a krónikus fázisú CML-es betegek $< 1\%$ -ánál, míg az előrehaladott fázisú CML-es betegeknél ennél nagyobb gyakorisággal, 1–4%-ban.

Gyermekek és serdülők

A Ph+ CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a SPRYCEL-monoterápia alkalmazásakor a biztonságossági profil összehasonlítható volt a felnőtteknél észlelt biztonságossági profillal.

A Ph+ ALL-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a kemoterápiával kombinációban alkalmazott SPRYCEL biztonságossági profilja konzisztens volt a felnőtteknél alkalmazott SPRYCEL ismert biztonságossági profiljával, és a kemoterápia várt hatásaival, kivéve, hogy a gyermekgyógyászati betegeknél alacsonyabb volt a pleurális folyadékgyülem előfordulási aránya, mint a felnőtteknél.

A gyermekgyógyászati CML-vizsgálatokban a laboratóriumi eltérések aránya konzisztens volt a laboratóriumi paraméterek felnőtteknél ismert profiljával.

A gyermekgyógyászati ALL-vizsgálatokban a laboratóriumi eltérések aránya konzisztens volt a laboratóriumi paraméterek felnőtteknél ismert profiljával egy akut leukémiában szenvedő, kemoterápiás kezelésben részesülő beteg kontextusában.

Különleges betegcsoportok

Míg a SPRYCEL biztonságossági profilja az időseknél a fiatalabb populációéhoz hasonló volt, a 65 éves és idősebb betegek nagyobb valószínűséggel tapasztalják a gyakran jelentett mellékhatásokat, mint például a fáradtságot, a pleurális folyadékgyülemet, a dyspnoét, köhögést, a tápcsatorna alacsonyabb szakaszairól származó vérzést és az étvágyzavart, és nagyobb valószínűséggel tapasztalnak kevésbé gyakran jelentett mellékhatásokat, mint például hasi distenziót, szédülést, pericardialis folyadékgyülemet, pangásos szívelégtelenséget és testtömeg-csökkenést, ezért náluk szoros ellenőrzés szükséges (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

SPRYCEL-túladagolással szerzett tapasztalatok a klinikai vizsgálatok izolált eseteiből származnak. Két betegnél számoltak be egy hetes, napi 280 mg-os dasatinib bevitellel járó, legnagyobb mértékű túladagolásról, amely mindkét esetben jelentős trombocytaszám csökkenéssel járt. Mivel a dasatinib 3. vagy 4. fokozatú myelosuppressióval társul (lásd 4.4 pont), azokat a betegeket, akik az ajánlott adagnál magasabb dózisban veszik azt be, myelosuppressio irányában szoros megfigyelés alatt kell tartani, és a megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek; proteinkináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EA02

Farmakodinámiás tulajdonságok

A dasatinib gátolja a BCR-ABL-kinázt és az SRC-családba tartozó kinázokat, valamint számos más, szelektált oncogen kinázt, beleértve a c-KIT-, ephrin- (EPH) receptorkinázokat, és a PDGFβ receptort. A dasatinib már szubnanomoláris koncentrációban (0,6–0,8 nM) is hatékony BCR-ABL-kinázinhibitor. Egyaránt kötődik a BCR-ABL enzim inaktív és aktív formájához.

Hatásmechanizmus

In vitro, a dasatinib aktív az olyan leukaemiás sejtvonalakkal szemben, amelyek a betegség imatinib iránt érzékeny és rezisztens variánsait reprezentálják. Ezek a nem klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a dasatinib képes leküzdeni az imatinib-rezisztencia azon formáit, amelyeket a BCR-ABL fokozott expressziója, BCR-ABL-kináz domainmutációk, az alternatív jelátviteli folyamatok aktivációja, beleértve az SRC családba tartozó kinázok (LYN, HCK), és Multidrug Rezisztencia gén fokozott expressziója eredményez. Azonfelül a dasatinib a SRC családba tartozó kinázokat is szubnanomoláris koncentrációkban gátolja.

In vivo, egymástól független kísérletekben CML rágcslómodelljeit alkalmazva, a dasatinib meggátolta a CML krónikus fázisból blastos fázisba történő progresszióját, és meghosszabbította azoknak az egereknek a túlélését, amelyek CML-es betegekből származó különböző lokalizációjú (beleértve a központi idegrendszert is) sejtvonalakat hordoztak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az 1. fázisú vizsgálatban haematológiai és citogenetikai válaszokat észleltek a CML valamennyi fázisában és Ph+ ALL-ban az első 84 kezelt és 27 hónapon át követett betegben. A válaszok tartósak bizonyultak a CML és a Ph+ ALL valamennyi fázisában.

Négy egykarú, nem kontrollos, nyílt, 2. fázisú klinikai vizsgálatban határozták meg a dasatinib biztonságosságát és hatásosságát olyan krónikus, akcelerált vagy myeloid blasztos fázisban levő CML-es betegeken, akik az imatinib terápiára nem reagáltak vagy azt nem tolerálták. Egy randomizált, nem-összehasonlító jellegű vizsgálatot végeztek olyan krónikus fázisú betegekkal, akik az előzetes 400 vagy 600 mg imatinib terápiára nem reagáltak. A dasatinib kezdő dózisa naponta kétszer 70 mg volt. A hatékonyság növelése vagy a toxicitás kivédése céljából lehetőség volt dózismódosításokra (lásd 4.2 pont).

A naponta egyszer és kétszer alkalmazott dasatinib hatásosságának összehasonlítására két randomizált, nyílt, 3. fázisú vizsgálatot végeztek. Ezen kívül egy nyílt, randomizált, összehasonlító 3. fázisú vizsgálatot folytattak le újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegeknél.

A dasatinib hatásossága a haematológiai és citogenetikai válaszok arányán alapul.

A válasz tartóssága és a becsült túlélési arány további bizonyítékot szolgáltat a dasatinib klinikailag kedvező hatására.

Összesen 2712 beteget vizsgáltak a klinikai vizsgálatok során, közülük 23% volt 65 éves vagy idősebb, és 5% volt 75 éves vagy idősebb.

A CML krónikus fázisa – Újonnan diagnosztizált

Egy nemzetközi, nyílt, multicentrikus, randomizált, 3. fázisú összehasonlító vizsgálatot végeztek újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es felnőttek részvételével. A betegeket naponta egyszer 100 mg SPRYCEL vagy naponta egyszer 400 mg imatinib-kezelésre randomizálták. Az elsődleges végpont a megerősített teljes citogenetikai válasz (cCCyR) volt 12 hónapon belül. A másodlagos végpontok a következők voltak: a cCCyR időtartama (a válasz időtartamának mérőszáma), a jelentős molekuláris válasz (MMR) aránya, az MMR kialakulásáig eltelt idő, a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS). A további releváns hatásossági eredmények a CCyR és a teljes molekuláris válasz (CMR) aránya volt. A vizsgálat folyamatban van.

Összesen 519 beteget randomizáltak a kezelési csoportokba: 259-et a SPRYCEL-, 260-at pedig az imatinib-csoportba. A kiindulási jellemzők a két kezelési csoportban kiegyenlítettek voltak az életkor (medián életkor 46 év a SPRYCEL-csoportban és 49 év az imatinib-csoportban, sorrendben a betegek 10 és 11%-a volt 65 éves vagy annál idősebb), a nem (sorrendben 44 és 37% nő) és az etnikai hovatartozás (sorrendben 51 és 55% kaukázusi, 42 és 37% ázsiai) tekintetében. A kiinduláskor a Hasford-pontszámok eloszlása hasonló volt a SPRYCEL és az imatinib kezelési csoportban (alacsony kockázat: 33% és 34%; közepes kockázat: 48% és 47%; nagy kockázat: 19% és 19%). Minimum 12 hónapos követéssel a SPRYCEL-csoportba randomizált betegek 85%-a, valamint az imatinib-csoportba randomizált betegek 81%-a kapta továbbra is az elsővonalbeli kezelést. A betegség progressziója miatt a SPRYCEL-kezelést kapó betegek 3%-ánál és az imatinibbel kezelt betegek 5%-ánál kellett 12 hónapon belül leállítani a kezelést.

Minimum 60 hónapos követéssel a SPRYCEL-csoportba randomizált betegek 60%-a, valamint az imatinib-csoportba randomizált betegek 63%-a kapta továbbra is az elsővonalbeli kezelést. A betegség progressziója miatt a SPRYCEL-kezelést kapó betegek 11%-ánál és az imatinibbel kezelt betegek 14%-ánál kellett 60 hónapon belül leállítani a kezelést.

A hatásossági adatokat a 9. táblázatban mutatja be. A kezelés első 12 hónapjában a SPRYCEL-csoportban statisztikailag szignifikánsan több beteg érte el a cCCyR-t az imatinib-csoportéhoz képest. A SPRYCEL hatásossága valamennyi alcsoportban egyöntetűen igazolódott, beleértve az életkor, a nem és a kiindulási Hasford-pontszám szerinti alcsoportokat.

9. táblázat: Az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegeknél egy 3. fázisú vizsgálatból kapott hatásossági eredmények

	SPRYCEL n = 259	imatinib n = 260	p-érték
Válaszarány (95%-os CI)			
Citogenetikai válasz			
12 hónapon belül			
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)	—
24 hónapon belül			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
36 hónapon belül			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
48 hónapon belül			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
60 hónapon belül			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Jelentős molekuláris válasz^c			
12 hónap	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p < 0,00003*
24 hónap	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	—
36 hónap	69,1% (63,1–74,7)	56,2% (49,9–62,3)	—
48 hónap	75,7% (70,0–80,8)	62,7% (56,5–68,6)	—
60 hónap	76,4% (70,8–81,5)	64,2% (58,1–70,1)	p = 0,0021
Relatív hazard (HR)			
12 hónapon belül (99,99%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,55 (1,0–2,3)		p < 0,0001*
A MMR-ig eltelt idő	2,01 (1,2–3,4)		p < 0,0001*
A cCCyR időtartama	0,7 (0,4–1,4)		p < 0,035
24 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,49 (1,22–1,82)		—
Az MMR-ig eltelt idő	1,69 (1,34–2,12)		—
A cCCyR időtartama	0,77 (0,55–1,10)		—
36 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,48 (1,22–1,80)		—
Az MMR-ig eltelt idő	1,59 (1,28–1,99)		—
A cCCyR időtartama	0,77 (0,53–1,11)		—
48 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,45 (1,20–1,77)		—
Az MMR-ig eltelt idő	1,55 (1,26–1,91)		—
A cCCyR időtartama	0,81 (0,56–1,17)		—
60 hónapon belül (95%-os CI)			
A cCCyR-ig eltelt idő	1,46 (1,20–1,77)		p = 0,0001
A MMR-ig eltelt idő	1,54 (1,25–1,89)		p < 0,0001
A cCCyR időtartama	0,79 (0,55–1,13)		p = 0,1983

^a Az igazolt teljes citogenetikai válasz (cCCyR) meghatározása: két egymást követő alkalommal (legalább 28 nap különbséggel) észlelt válasz.

^b A teljes citogenetikai válasz (CCyR) egyetlen citogenetikai csontvelő értékelésen alapul.

^c A jelentős molekuláris válasz meghatározása (bármely időpontban): 0,1% alatti BCR-ABL arányok a nemzetközi szinten standardizált perifériás vérmintákból elvégzett RQ-PCR alapján. Ezek olyan kumulatív arányok, amelyek a meghatározott időkereten belüli minimális követési időt reprezentálják.

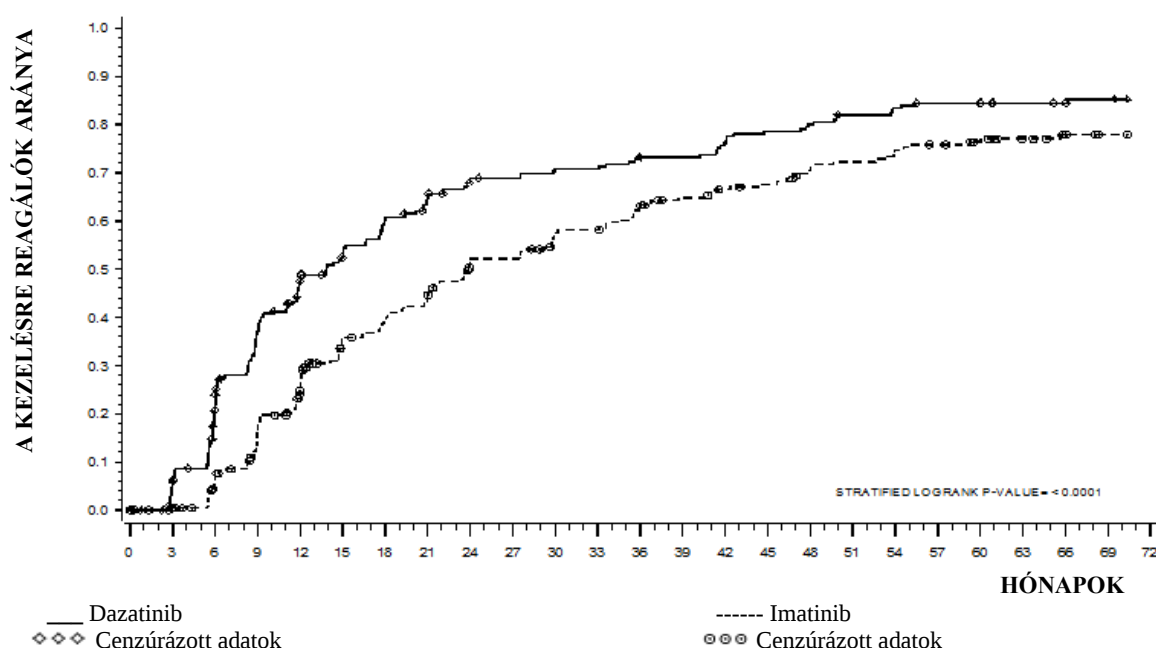
*A Hasford-pontszámra korrigált és jelzett statisztikai szignifikancia egy előre meghatározott névleges szignifikanciaszint esetén.

CI = konfidenciaintervallum

60 hónapos követés után a cCCyR-g eltelt medián idő 3,1 hónap volt a SPRYCEL-csoportban és 5,8 hónap az imatinib-csoportban, igazolt CCyR esetén. 60 hónapos követés után az MMR-ig eltelt medián idő 9,3 hónap volt a SPRYCEL-csoportban és 15,0 hónap az imatinib-csoportban, MMR esetén. Ezek az eredmények megfeleltek a 12., 24. és 36. hónapban kapottaknak.

A jelentős molekuláris válaszig (MMR) eltelt időt az 1. ábra mutatja egy grafikonon. A jelentős molekuláris válaszig eltelt idő következetesen rövidebb volt a dazatinibbel kezelt betegeknél, mint az imatinibbel kezelt betegeknél.

1. ábra: A jelentős molekuláris válaszig (MMR) eltelt idő Kaplan–Meier-féle becslése



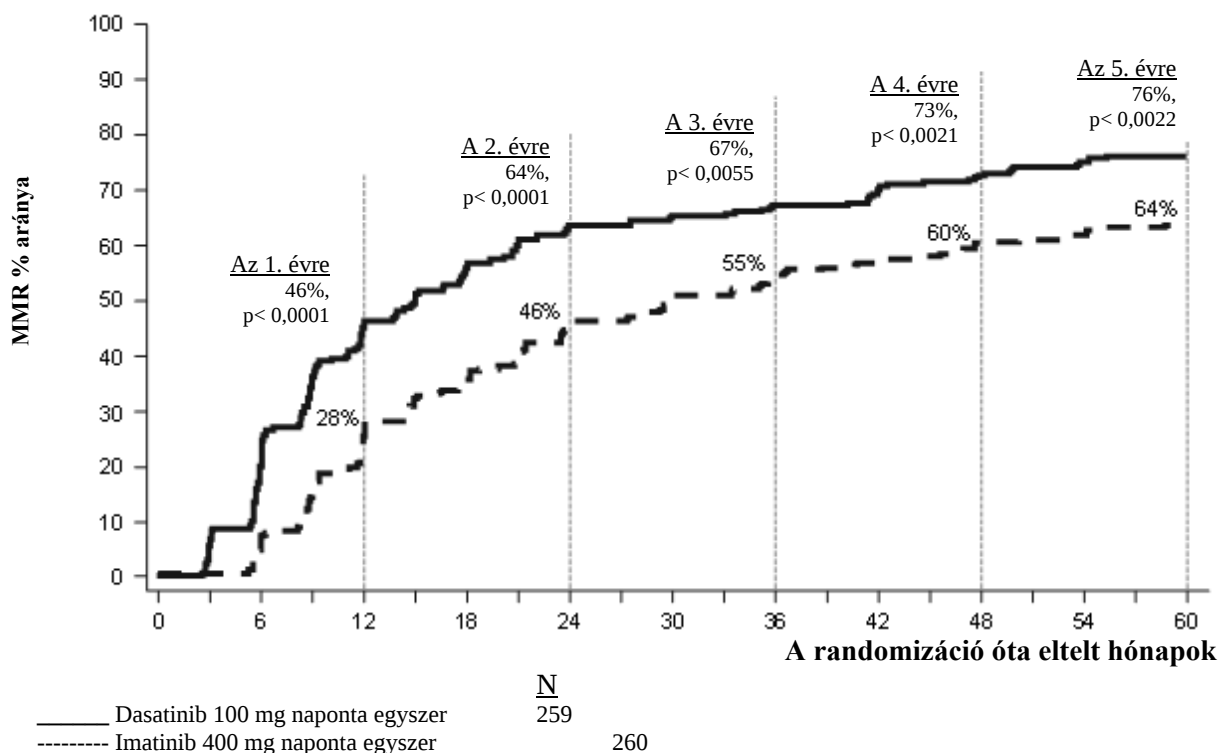
CSOPORT	# KEZELÉSRE REAGÁLÓK / # RANDOMIZÁLT	RELATÍV HAZÁRD (95%-os CI)
---------	--------------------------------------	----------------------------

Dazatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dazatinib jobb, mint az imatinib	1,54 (1,25 – 1,89)	

A cCCyR aránya a SPRYCEL és imatinib kezelési csoportokban 3 (54% és 30%), 6 (70% és 56%), 9 (75% és 63%), 24 (80% és 74%), 36 (83% és 77%), 48 (83% és 79%) és 60 (83% és 79%) hónapon belül megfelelt az elsődleges végpontnak. Az MMR aránya a SPRYCEL és imatinib kezelési csoportokban 3 (8% és 0,4%), 6 (27% és 8%), 9 (39% és 18%), 12 (46% és 28%), 24 (64% és 46%), 36 (67% és 55%), 48 (73% és 60%) és 60 (76% és 64%) hónapon belül ugyancsak megfelelt az elsődleges végpontnak.

A jelentős molekuláris válaszarányokat meghatározott időpontokban a 2. ábra mutatja egy grafikonon. A jelentős molekuláris válaszarányok következetesen magasabbak volt a dazatinibbel kezelt betegeknél, mint az imatinibbel kezelt betegeknél.

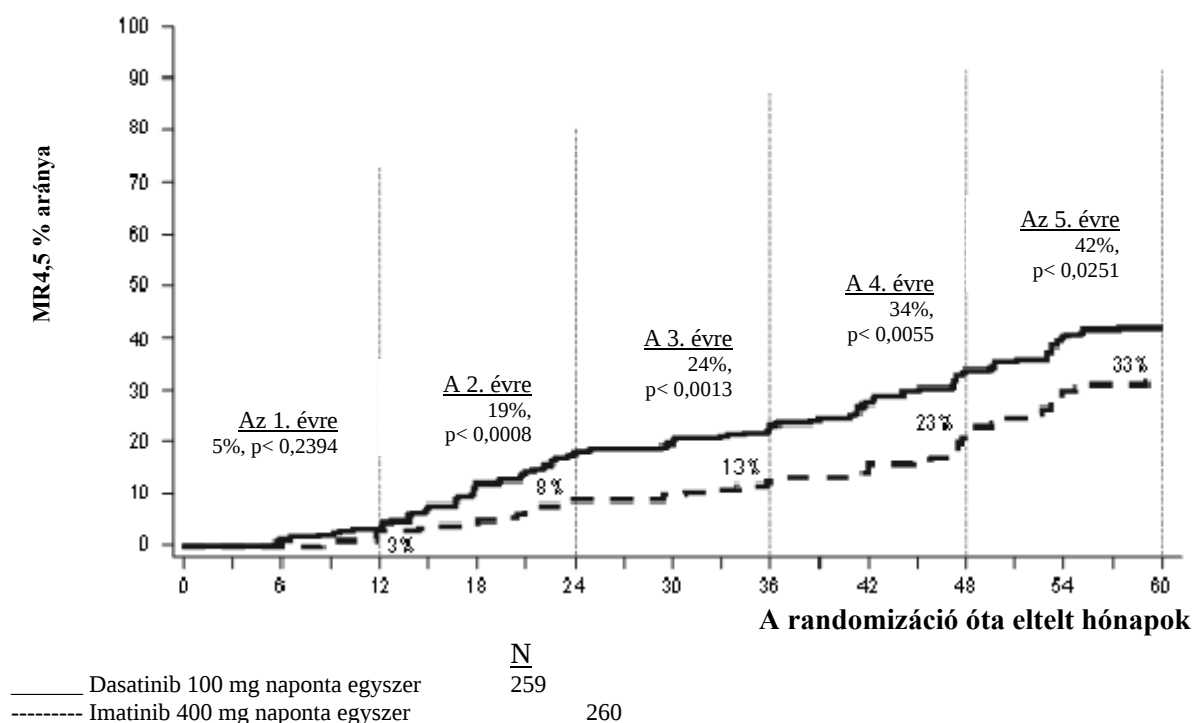
2. ábra: Az idő múlásával mutatózó jelentős molekuláris válaszarányok (MMR-arányok) - minden randomizált beteg egy újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel végzett 3. fázisú vizsgálatban



A bármely időpontban $\leq 0,01\%$ -os (4-log-csökkenés) BCR-ABL-arányt elérő betegek aránya magasabb volt a SPRYCEL-csoportban, mint az imatinib-csoportban (54,1% versus 45%). A bármely időpontban $\leq 0,0032\%$ -os (4,5-log-csökkenés) BCR-ABL-arányt elérő betegek aránya magasabb volt a SPRYCEL-csoportban, mint az imatinib-csoportban (44% versus 34%).

Az MR4,5 arányokig eltelt időt a 3. ábra mutatja egy grafikonon. Az idő múlásával mutatózó MR4,5 arányok következetesen magasabbak volt a dasatinibbel kezelt betegeknél, mint az imatinibbel kezelt betegeknél.

3. ábra: Az idő múlásával mutató MR4,5-arányok - minden randomizált beteg egy újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkkel végzett 3. fázisú vizsgálatban



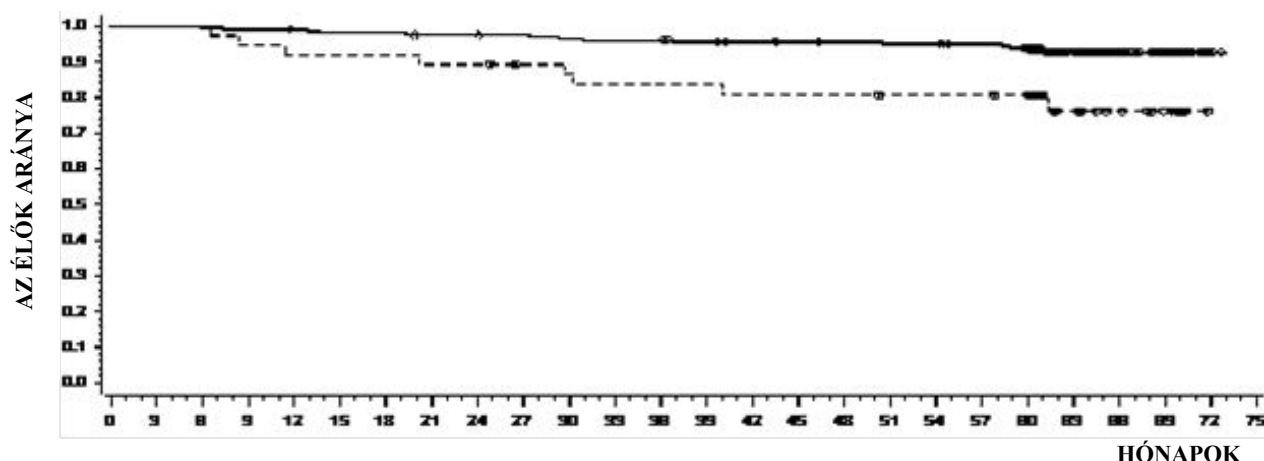
A Hasford-pontszámmal meghatározott MMR-arány bármely időpontban, minden kockázati csoportban magasabb volt a SPRYCEL-csoportban, mint az imatinib-csoportban (alacsony kockázat: 90% és 69%; közepes kockázat: 71% és 65%; magas kockázat: 67% és 54%, a megadott sorrendben).

Egy további analízis szerint, több dasatinibbel kezelt beteg (84%) ért el korai molekuláris választ (meghatározása BCR-ABL szintek alapján $\leq 10\%$ a 3. hónapban) az imatinibbel kezelt betegekhez képest (64%). Azoknál a betegeknél, akik korai molekuláris választ értek el, kisebb volt a transzformáció kockázata, magasabb arányú volt a progressziómentes túlélés (PFS) és magasabb arányú volt a teljes túlélés (OS), ahogy azt a 10. táblázat mutatja.

10. táblázat: Dazatinibbel kezelt betegek BCR-ABL $\leq 10\%$ és $>10\%$ a 3. hónapban		
Dazatinib N = 235	Betegek BCR-ABL $\leq 10\%$ szinttel a 3. hónapban	Betegek BCR-ABL $\leq 10\%$ szinttel a 3. hónapban
Betegek száma (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transzformáció a 60. hónapban, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
PSF aránya a 60. hónapban (95%-os CI)	92,0% (89,6—95,2)	73,8% (52,0—86,8)
OS aránya a 60. hónapban (95%-os CI)	93,8% (89,3—96,4)	80,6% (63,5—90,2)

A teljes túlélés-arányokat a meghatározott időpontokban a 4. ábra mutatja egy grafikonon. A teljes túlélés aránya következetesen magasabb volt azoknál a dasatinibbel kezelt betegeknél, akik a 3. hónapban $\leq 10\%$ -os BCR-ABL-szintet értek el, mint azoknál, akik nem.

4. ábra: A teljes túlélés jellemző pontdiagramja BCR-ABL-szintenként ($\leq 10\%$ vagy $> 10\%$) a 3. hónapban egy újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel végzett 3. fázisú vizsgálatban



Veszélyeztetett betegek

$\leq 10\%$	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

— $\leq 10\%$
◆◆◆ Cenzúrázott

----- $> 10\%$
◆◆◆ Cenzúrázott

CSOPORT	# HALÁLOZÁS/ # Land betegek	MEDIÁN (95%-os CI)	RELATÍV HAZÁRD (95%-os CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(- .)	
$\leq 10\%$	8/37	.(- .)	0,29 (0,12–0,69)

A betegség progressziójának meghatározása az alábbiak szerint történt: a megfelelő terápia ellenére emelkedő fehérvérsejtszám, CHR-vesztés, részleges CyR vagy CCyR, súlyosbodás akcelerált vagy blasztos fázisba, illetve halálozás. A becült 60 hónapos PFS arány 88,9% (CI: 84%–92,4%) volt mind a dasatinib, mint pedig az imatinib kezelési csoportban. A 60. hónapban az akcelerált vagy blasztos fázisba történő átalakulás kevesebb dasatinibbel kezelt betegnél következett be ($n = 8$; 3%), mint imatinibbel kezelt betegnél ($n = 15$; 5,8%). A becült 60 hónapos túlélés a dasatinibbel és az imatinibbel kezelt betegek esetén sorrendben 90,9% (CI: 86,6%–93,8%) és 89,6% (CI: 85,2%–92,8%) volt. A dasatinib és az imatinib között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a teljes túlélésben (HR 1,01; 95%-os CI 0,58–1,73; $p = 0,9800$) és a progressziómentes túlélésben (HR 1,00, 95%-os CI: 0,58–1,72, $p = 0,9998$).

Azoknál a betegeknél, akik a betegség progressziójáról számoltak be, vagy akik abbahagyták a dasatinib vagy az imatinib terápiát, BCR-ABL szekvencia-meghatározást végeztek a betegektől levett, rendelkezésre álló vérmintákból. Mindkét kezelési karon hasonló mutációs arányt figyeltek meg. A dasatinibbel kezelt betegeknél megfigyelt mutációk a T315I, F317I/L és V299L voltak. Másfajta mutációkat mutattak ki az imatinib kezelési karon. *In vitro* adatok alapján a dasatinib nem mutatott aktivitást a T315I mutációval szemben.

A CML krónikus fázisa – A korábbi imatinib-kezeléssel szembeni rezisztencia

Két klinikai vizsgálatot végeztek olyan betegeken, akik az imatinib-terápiára rezisztensek voltak vagy azt nem tolerálták; ezen vizsgálatokban az elsődleges hatékonysági végpont a „jelentős/major citogenetikai válasz” (Major Cytogenetic Response: MCyR) volt.

1. vizsgálat

Egy nyílt, randomizált, nem összehasonlító jellegű multicentrikus vizsgálatot végeztek olyan betegeken, akik a kezdeti 400 vagy 600 mg imatinib-terápiára nem reagáltak. A betegeket (2:1 arányban) a dasatinib (napi kétszer 70 mg) vagy az imatinib (napi kétszer 400 mg) csoportba randomizálták. Az alternatív kezelési karba való áthelyezés (crossover) akkor volt lehetséges, ha a betegség progressziója nyilvánvalóvá vált vagy intolerancia lépett fel, amely dózismódosítással nem volt kiküszöbölhető. Az elsődleges végpont a MCyR volt a 12. héten. 150 betegre vonatkozóan

nyertek adatokat: ezek közül 101-et randomizáltak a dasatinib-csoportba, 49-et pedig az imatinib-csoportba (valamennyi imatinib-rezisztens volt). A diagnózis és a randomizáció között eltelt medián időtartam 64 hónap volt a dasatinib-csoportban, és 52 hónap volt az imatinib-csoportban. Valamennyi beteg extenzív előzetes kezelésben részesült. Előzetesen az imatinibra teljes haematológiai válasz (CHR) a betegek 93%-ánál alakult ki. Előzetesen imatinibre MCyR 28% illetve 29%-ban jött létre a dasatinib illetve az imatinib karokba beválasztott betegeknel. A dasatinib-kezelés átlagos időtartama 23 hónap (a betegek 44%-át > 24 hónapig kezelték), az imatinib-kezelés átlagos időtartama 3 hónap volt (a betegek 10%-át kezelték > 24 hónapig). A dasatinib karban a betegek 93%-a ért el CHR-t a crossover-t megelőzően és az imatinib karban a betegek 82%-a ért el CHR-t a crossover-t megelőzően.

3 hónap elteltével gyakrabban tapasztaltak MCyR-t a dasatinib karban (36%), mint az imatinib karban (29%). Jelentős különbség, hogy a betegek 22%-ánál jelentettek „teljes citogenetikai választ” (Complete Cytogenetic Response: CCyR) a dasatinib karban, míg az imatinib karban csak 8% ért el a CCyR-t. A hosszabb kezeléssel és követéssel (átlagosan 24 hónap) MCyR-t a dasatinib-kezelésben részesült betegek 53%-a (CCyR 44%-ban) és az imatinib-kezelésben részesült betegek 33%-a (CCyR 18%-ban) ért el a crossover előtt. Azon betegek közül akik a vizsgálatba való bevonást megelőzően 400 mg imatinibet kaptak, 61% ért el a MCyR-t a dasatinib-csoportban és 50% az imatinib-csoportban. A Kaplan–Meier-értékelés alapján, azon betegek aránya, akiknél a MCyR 1 évig fennmaradt 92% (95%-os CI: [85%–100%]) volt a dasatinib, (CCyR 97%, 95%-os CI: [92%–100%]) és 74% (95%-os CI: [49%–100%]) volt az imatinib mellett (CCyR 100%). Azon betegek aránya, akiknél a MCyR 18 hónapig fennmaradt 90% (95%-os CI: [82%–98%]) volt a dasatinib (CCyR 94%, 95%-os CI: [87%–100%]) és 74% (95%-os CI: [49%–100%]) volt az imatinib mellett (CCyR 100%).

A Kaplan–Meier-értékelés alapján, azon betegek aránya, akiknél 1 éves „progressziómentes túlélést” (Progression-Free Survival: PFS) érték el, 91% (95%-os CI: [85%–97%]) volt a dasatinib és 73% (95%-os CI: [54%–91%]) volt imatinib mellett. Azon betegek aránya, akiknél 2 éves PFS-t érték el 86% (95%-os CI: [78%–93%]) volt a dasatinib és 65% (95%-os CI: [43%–87%]) volt az imatinib mellett.

A dasatinib karban az összes beteg 43%-ánál, míg az imatinib kar betegeinek 82%-ánál bizonyult a kezelés elégtelennek, amit a betegség progressziójaként vagy másik kezelésre való áttérésként definiáltak (a terápiás válasz hiánya, a vizsgálati gyógyszerkészítmény iránti intolerancia stb.).

A jelentős/major molekuláris válasz (meghatározása szerint a perifériás vérmintában RQ-PCR-rel mérve a BCR-ABL/kontroll transzkriptátumok $\leq 0,1\%$) a crossover előtt a dasatinib mellett 29% és az imatinib mellett 12% volt.

2. vizsgálat

Egy nyílt, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek imatinib-rezisztens vagy azt nem toleráló betegeken. (pl. olyan betegek, akiknél imatinib-kezelés során jelentős toxicitást tapasztaltak, ami eleve kizárta a további kezelést).

Összesen 387 beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (288 imatinib rezisztens és 99 intoleráns). A diagnózis és a kezelés kezdete között átlagosan 61 hónap telt el. A betegek többsége (53%) előzetes imatinib-kezelésben részesült több mint 3 éven át. A legtöbb rezisztens beteg (72%) > 600 mg imatinibot kapott. Az imatinibon kívül a betegek 35%-a kapott előzetesen citotoxikus kemoterápiát, 65%-a előzetesen interferont és 10% esett át előzetesen összejt transzplantáción. A betegek 38%-ánál voltak kimutathatók a kiinduláskor olyan mutációk, amelyek az imatinib rezisztencia kialakulásáért felelősek. A dasatinib-kezelés medián időtartama 24 hónap volt a több mint 24 hónapig kezelt betegek 51%-ánál. A hatásosságra vonatkozó adatok a 11. táblázatban találhatóak. Az imatinib-rezisztens betegek 55%-a és az imatinib-intoleráns betegek 82%-a ért el MCyR-t. Minimum 24 hónapos utánkövetéssel a 240 MCyR-t mutató betegből 21-nél észleltek progressziót. A medián MCyR időtartamot nem érték el.

A Kaplan-Meier becslés alapján a betegek 95%-ánál maradt fenn a MCyR 1 (95%-os CI: [92%–98%]), és 88%-uknál 2 évig (95%-os CI: [83%–93%]). Azon betegek aránya, akiknél a CCyR 1 évig

maradt fenn 97% volt (95%-os CI: [94%–99%]), 90% (95%-os CI: [86%–95%]) pedig akiknél 2 évig. Az olyan imatinib-rezisztens betegek 42%-ánál, akik az imatinibbel előzetesen nem értek el MCyR-t (n = 188), sikerült MCyR-t elérni dasatinib-kezelés mellett.

A vizsgálatba bevont betegek 38%-ánál összesen 45 különböző BCR-ABL mutáció volt kimutatható. Azon betegeknél, akiknél a T315I kivételével különböző, imatinib-rezisztenciával összefüggésbe hozható BCR-ABL mutációk voltak kimutathatók, teljes haematológiai válasz vagy MCyR volt elérhető. A 2. év végén a MCyR aránya azoknál a betegeknél, akiknél volt kezdeti BCR-ABL mutáció, P-loop mutáció, illetve semmilyen mutáció nem volt, hasonló volt (63%, 61% illetve 62%).

Az imatinib-rezisztens betegek között a PFS becsült aránya 88% volt (95%-os CI: [84%–92%]) az 1. év és 75% (95%-os CI: [69%–81%]) volt a 2. év végén. Az imatinib-intoleráns betegeknél a PFS becsült aránya 98% (95%-os CI: [95%–100%]) volt az 1. év és 94% (95% CI: [88%–99%]) volt a 2. év végén.

A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 45% volt (35% az imatinib-rezisztens betegeknél és 74% az imatinib-intoleráns betegeknél).

Akcelerált fázisban levő CML

Egy nyílt, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek imatinibet nem toleráló vagy aziránt rezisztens betegeken. Összesen 174 beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (161 imatinib-rezisztens és 13 intoleráns). A diagnózis és a kezelés kezdete között eltelt medián időtartam 82 hónap volt. A dasatinib-kezelés medián időtartama 14 hónap volt, a betegek 31%-át több mint 24 hónapig kezelték. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 46% volt (41 CCyR-t elért beteget értékelve). További hatékonyságra vonatkozó adatok a 11. táblázatban találhatók.

Myeloid blasztos fázisban levő CML

Egy nyílt, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek imatinibet nem toleráló vagy aziránt rezisztens betegeken. Összesen 109 beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (99 imatinib-rezisztens és 10 intoleráns). A diagnózis és a kezelés kezdete között eltelt medián időtartam 48 hónap volt. A dasatinib-kezelés medián időtartama 3,5 hónap volt, a betegek 12%-át több mint 24 hónapig kezelték. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 68% volt (19 CCyR-t elért beteget értékelve). További hatékonyságra vonatkozó adatok a 11. táblázatban találhatók.

Lymphoid blasztos fázisban levő CML és Ph+ ALL

Egy nyílt, egykarú, multicentrikus vizsgálatot végeztek olyan lymphoid blasztos fázisban levő CML-es és Ph+ ALL-es betegeken, akik az előzetes imatinib-kezelést nem tolerálták vagy rezisztensek voltak. Összesen 48 lymphoid blasztos fázisban levő CML-es beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (42 imatinib-rezisztens és 6 intoleráns beteg). A diagnózis és a kezelés kezdete között eltelt medián időtartam 28 hónap volt. A dasatinib-kezelés átlagos időtartama 3 hónap volt, a betegek 2%-át több mint 24 hónapig kezelték. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 50% volt (összesen 22 CCyR-t elért kezelt beteg). Ezenkívül 46 Ph+ ALL-es beteg kapott naponta kétszer 70 mg dasatinibet (44 imatinib-rezisztens és 2 intoleráns). A diagnózis és a kezelés kezdete között eltelt medián időtartam 18 hónap volt. A dasatinib-kezelés medián időtartama 3 hónap volt, a betegek 7%-át több mint 24 hónapig kezelték. A major molekuláris válasz aránya a 24. hónapban 52% volt (összesen 25 CCyR-t elért kezelt beteg). További, a hatékonyságra vonatkozó adatok a 11. táblázatban találhatók. Figyelemre méltó, hogy a major haematológiai válaszok (major haematologic responses: MaHR) gyorsan kialakultak (többnyire 35 napon belül az első dasatinib adagolást követően a lymphoid blasztos fázisban levő CML-es betegeken, és 55 napon belül a Ph+ ALL-es betegeken).

11. táblázat: A SPRYCEL hatásossága a 2. fázisú egykaros klinikai vizsgálatokban^a

	Krónikus (n = 387)	Akcelerált (n = 174)	Myeloid blasztos (n = 109)	Lymphoid blasztos (n = 48)	Ph+ ALL (n = 46)
Haematológiai válaszarány^b (%)					
MaHR (95%-os CI)	n/a	64% (57—72)	33% (24—43)	35% (22—51)	41% (27—57)
CHR (95%-os CI)	91% (88—94)	50% (42—58)	26% (18—35)	29% (17—44)	35% (21—50)
NEL (95%-os CI)	n/a	14% (10—21)	7% (3—14)	6% (1—17)	7% (1—18)
MaHR időtartam (%; Kaplan-Meier becslés)					
1 év	n/a	79% (71—87)	71% (55—87)	29% (3—56)	32% (8—56)
2 év	n/a	60% (50—70)	41% (21—60)	10% (0—28)	24% (2—47)
Citogenetikai válasz^c (%)					
MCyR (95%-os CI)	62% (57—67)	40% (33—48)	34% (25—44)	52% (37—67)	57% (41—71)
CCyR (95%-os CI)	54% (48—59)	33% (26—41)	27% (19—36)	46% (31—61)	54% (39—69)
Túlélés (%; Kaplan-Meier becslés)					
Progresszió mentes					
1 év	91% (88—94)	64% (57—72)	35% (25—45)	14% (3—25)	21% (9—34)
2 év	80% (75—84)	46% (38—54)	20% (11—29)	5% (0—13)	12% (2—23)
Összesen					
1 év	97% (95—99)	83% (77—89)	48% (38—59)	30% (14—47)	35% (20—51)
2 év	94% (91—97)	72% (64—79)	38% (27—50)	26% (10—42)	31% (16—47)

A fenti táblázatban szereplő adatok olyan vizsgálatokból származnak, ahol a kezdő adag napi kétszer 70 mg volt. Az ajánlott kezdő dózist lásd a 4.2 pontban.

^a A félkövér számok az elsődleges végpont eredményei.

^b Haematológiai válasz kritériumok (mindegyik megerősítve 4 hét elteltével): jelentős/major haematológiai válasz: (major haematologic response: MaHR) = komplett haematológiai válasz (complete haematologic response: CHR) + nincs leukémiára utaló jel (no evidence of leukemia: NEL).

CHR (krónikus CML): fehérvérsejtszám (fvs) ≤ az adott intézmény normálértékek felső határa, < 450 000/mm³, nincs blast és promyelocita a perifériás vérben, < 5% myelocita és metamyelocita a perifériás vérben, < 20% basophil a perifériás vérben és nincs extramedullaris érintettség.

CHR (előrehaladott CML/Ph+ ALL): fvs ≤ az adott intézmény normálértékének felső határa (abszolút neutrophil-szám) ≥ 1000/mm³, thrombocytaszám ≥ 100 000/mm³, nincs blast és promyelocita a perifériás vérben, csontvelői blastok ≤ 5%, < 5% myelocita és metamyelocita a perifériás vérben, < 20% basophil a perifériás vérben és nincs extramedullaris érintettség.

NEL: azonos kritériumok mint a CHR-nél, de ANC ≥ 500/mm³ és < 1000/mm³ és/vagy a thrombocytaszám ≥ 20 000/mm³ és ≤ 100 000/mm³.

^c Citogenetikai válasz kritériumok: teljes (0% Ph+ metaphasis) vagy részleges (> 0%—35%). Major citogenetikai válasz (MCyR) (> 0%—35%) magában foglalja mind a teljes, mind a részleges válaszokat.

n/a = nem értelmezhető; CI = konfidencia intervallum; ULN = upper limit of normal range: a normálérték felső határa

A dasatinib hatását csontvelő-transzplantáción átesett betegek állapotára még nem értékelték ki teljesen.

3. fázisú klinikai vizsgálatok krónikus, akcelerált vagy myeloid blasztos fázisú CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő, az imatinib-kezelésre nem reagáló vagy azt nem toleráló betegeknél

Két randomizált, nyílt vizsgálatot végeztek a dasatinib hatásosságának kiértékelésére, összehasonlítva a napi egyszeri dasatinib adagolást a naponta kétszeri adagolással. Az alábbi eredmények a dasatinib-terápia megkezdését követő, minimálisan 2 éves és 7 éves követésen alapulnak.

1. vizsgálat

Krónikus fázisú CML-es vizsgálatban az elsődleges végpont a MCyR volt imatinib-rezisztens betegeken. A fő másodlagos végpont a MCyR elérése volt a teljes napi adag szinttel, imatinib-rezisztens betegeken. Egyéb másodlagos végpontok közé tartozott a MCyR időtartama, a PFS és a teljes túlélés. Az összes 670 betegből 497 volt imatinib-rezisztens, akiket naponta egyszer 100 mg, naponta egyszer 140 mg, naponta kétszer 50 mg vagy naponta kétszer 70 mg dasatinib-csoportokba randomizáltak. A kezelés medián időtartama a még mindig kezelést kapó, és minimum 5 éve követett összes betegnél ($n = 205$) 59 hónap volt (tartomány: 28–66 hónap). A kezelés medián időtartama a 7 éve követett összes betegnél 29,8 hónap volt (tartomány: < 1–92,9 hónap).

A hatásosságot minden dasatinibbel kezelt csoportban elérték, a napi egyszeri adagolási rend szerint kezelt csoport az elsődleges végpontot tekintve összehasonlítható hatékonyságot mutatott (nem rosszabb) a naponta kétszeri adagolási rend alapján kezeltékéhez képest (különbség a MCyR-ben 1,9%; 95%-os konfidencia intervallum [-6,8%–10,6%]), ugyanakkor a napi egyszeri 100 mg-os rezsim nagyobb biztonságosságot és tolerabilitást igazolt. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 12. és 13. táblázat tartalmazza.

12. táblázat: A SPRYCEL hatásossága a 3. fázisú dózisoptimalizálási vizsgálatban: imatinib-rezisztens vagy -intoleráns, krónikus fázisú CML (2 éves eredmények)^a

Összes beteg	$n = 167$
Imatinib-rezisztens betegek	$n = 124$
Haematológiai válaszadási arány^b (%) (95%-os CI)	
CHR	92% (86–95)
Citogenetikai válaszreakció^c (%) (95%-os CI)	
MCyR	
Összes beteg	63% (56–71)
Imatinib-rezisztens betegek	59% (50–68)
CCyR	
Összes beteg	50% (42–58)
Imatinib-rezisztens betegek	44% (35–53)
Jelentős molekuláris válasz a CCyR-t elérő betegeknél^d (%) (95%-os CI)	
Összes beteg	69% (58–79)
Imatinib-rezisztens betegek	72% (58–83)

^a A napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett eredmények.

^b Haematológiai válaszadási kritériumok (4 hét után az összes válaszreakció megerősítésre került): Teljes haematológiai remisszió (CHR) (krónikus CML): a fehérvérsejtszám $\leq$ az adott intézeti normálérték felső határa, thrombocytaszám $< 450\,000/\text{mm}^3$, nincsenek blastok vagy promyelocyták a perifériás vérben, $< 5\%$ myelocytá plusz metamyelocytá a perifériás vérben, $< 20\%$ basophil a perifériás vérben, és nincs extramedullaris érintettség.

^c Citogenetikai válaszreakció kritériumai: teljes (0% Ph⁺ metafázisok) vagy részleges ($> 0\%$ –35%). MCyR (0%–35%) a teljes és a részleges válasz kombinációja.

^d Jelentős molekuláris válasz kritériumok: Meghatározása szerint a BCR-ABL/kontroll transzkripció $\leq 0,1\%$ valós idejű polimeráz lánc reakcióval, perifériás vérmintából meghatározva.

13. táblázat: A SPRYCEL hosszú távú hatásossága a 3. fázisú dózisoptimalizálási vizsgálatban: imatinib-rezisztens vagy -intoleráns, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegek^a

	Minimális követési periódus			
	1 év	2 év	5 év	7 év
Jelentős molekuláris válasz				
Összes beteg	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib-rezisztens betegek	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatinib-intoleráns betegek	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Progressziómentes túlélés^b				
Összes beteg	90% (86–95)	80% (73–87)	51% (41–60)	42% (33–51)
Imatinib-rezisztens betegek	88% (82–94)	77% (68–85)	49% (39–59)	39% (29–49)
Imatinib-intoleráns betegek	97% (92–100)	87% (76–99)	56% (37–76)	51% (32–67)
Teljes túlélés				
Összes beteg	96% (93–99)	91% (86–96)	78% (72–85)	65% (56–72)
Imatinib-rezisztens betegek	94% (90–98)	89% (84–95)	77% (69–85)	63% (53–71)
Imatinib-intoleráns betegek	100% (100–100)	95% (88–100)	82% (70–94)	70% (52–82)

^a A napi egyszeri 100 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett eredmények.

^b A progresszió definíciója a következő volt: emelkedő fehérvérsejtszám, a CHR vagy MCyR megszűnése, a Ph+ metafazisok $\geq 30\%$ -os emelkedése, amit az akcelerált fázisú/blasztos fázisú betegség vagy a halálozás támaszt alá. A progresszió-mentes túlélést beválogatás szerinti (intent-to-treat) elvek szerint vizsgálták, és a betegeket az események bekövetkezéséig követték, beleértve a későbbi kezelést is.

A Kaplan–Meier-féle becslés alapján azon betegek aránya, akiknél a MCyR 18 hónapig fennállt, 93% (95%-os CI: [88%–98%]) volt a naponta egyszer 100 mg dasatinibbel kezelt csoportban.

A hatásosságot imatinibet nem toleráló betegeken is vizsgálták. Ebben a betegpopulációban az, aki naponta egyszer 100 mg-ot kapott, MCyR-t a betegek 77%-a, CcyR-t 67%-a ért el.

2. vizsgálat

Az előrehaladott fázisú CML és Ph+ ALL-ra vonatkozó klinikai vizsgálatban az elsődleges végpont a MaHR volt. Az összes 611 beteget vagy a naponta egyszer 140 mg vagy a naponta kétszer 70 mg dasatinib-csoportba randomizálták. Az átlagos kezelés időtartama kb. 6 hónap volt (0,03–31 hónapig terjedően).

A napi egyszeri adagolási rend hatásossága az elsődleges végpont tekintetében hasonló volt (nem rosszabb), mint a naponta kétszeri adagolási rendé (különbség a MaHR-ban 0,8%; 95%-os konfidencia intervallum [-7,1%–8,7%]), ugyanakkor a napi egyszeri 140 mg-os rezsim nagyobb biztonságosságot és tolerabilitást igazolt.

A válaszarányokat a 14. táblázat tartalmazza.

14. táblázat: A SPRYCEL hatásossága a 3. fázisú dózisoptimalizálási klinikai vizsgálatban: előrehaladott CML és Ph+ ALL (2 éves eredmények)^a

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

^a A napi egyszeri 140 mg-os javasolt kezdő dózis mellett jelentett eredmények (lásd 4.2 pont).

^b Haematológiai válasz kritériumok (mindegyik megerősítve 4 hét elteltével): jelentős/major haematológiai válasz: (major haematologic response: MaHR) = komplett haematológiai válasz (complete haematologic response: CHR) + nincs leukémiára utaló jel (no evidence of leukemia: NEL).

CHR: fehérvérsejtszám (fvs) $\leq$ mint a szokásos normálérték felső határa, ANC $\geq$ 1000/mm³, thrombocytaszám $\geq$ 100 000/mm³, nincs blast vagy promyelocita a perifériás vérben, $\leq$ 5% csontvelői blastok a perifériás vérben, $<$ 5% myelocita és metamyelocita a perifériás vérben, $<$ 20% basophil a perifériás vérben és nincs extramedullaris érintettség.

NEL: azonos kritériumok mint a CHR-nél, de ANC $\geq$ 500/mm³ és $<$ 1000/mm³ és/vagy a thrombocytaszám $\geq$ 20 000/mm³ és $\leq$ 100 000/mm³.

^c A jelentős/major citogenetikai válasz (MCyR) magában foglalja mind a teljes (0% Ph+ metaphasis), mind a részleges ($>$ 0%–35%) válaszokat.

CI = konfidenciaintervallum ULN = upper limit of normal range: a normálérték felső határa.

Napi egyszeri 140 mg-os rezsimmel kezelt, akcelerált fázisú, CML-es betegeknél a jelentős haematológiai válasz időtartama és a teljes túlélés medián értéke nem került eléérésre, és a medián PFS 25 hónap volt.

A napi egyszeri 140 mg-os rezsimmel kezelt myeloid blasztos fázisú CML-es betegeknél a medián MaHR időtartam 8 hónap volt, a medián PFS 4 hónap volt, és az átlagos teljes túlélés 8 hónap volt. A napi egyszeri 140 mg-os rezsimmel kezelt lymphoid blasztos fázisú CML-es betegeknél a medián MaHR időtartam 5 hónap volt, a medián PFS 5 hónap volt, és a teljes túlélés 11 hónap volt.

A napi egyszeri 140 mg-os rezsimmel kezelt Ph+ ALL-es betegeknél a medián MaHR időtartam 5 hónap volt, a medián PFS rendre 4 hónap volt, és a teljes túlélés pedig 7 hónap volt.

Gyermekek és serdülők

CML-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegek

A két gyermekgyógyászati vizsgálatban kezelt, 130, krónikus fázisú CML-ben (CML-CP) szenvedő betegből egy 1. fázisú, nyílt elrendezésű, nem randomizált, dóziskereső vizsgálatban, és egy 2. fázisú, nyílt elrendezésű, nem randomizált vizsgálatban 84 beteg (kizárólag a 2. fázisú vizsgálatból) szenvedett újonnan diagnosztizált CML-CP-ben, és 46 beteg (17 beteg az 1. fázisú vizsgálatból és 29 beteg a 2. fázisú vizsgálatból) volt rezisztens vagy intoleráns a korábbi imatinib kezelésre. A 130, CML-CP-ben szenvedő beteg közül 97-et kezeltek naponta egyszer 60 mg/m² SPRYCEL tablettával (a napi egyszeri, maximális dózis 100 mg a nagy testfelszínű betegeknél). A betegeket a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kezelték.

A legfontosabb hatásossági végpont a teljes citogenetikai válasz (CCyR), a major citogenetikai válasz (MCyR) és a major molekuláris válasz (MMR) volt. Az eredményeket az 15. táblázat mutatja.

15. táblázat: A SPRYCEL hatásossága a CML-CP-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknek

Az idő múlásával mutatózó kumulatív válasz, minimum követési periódusonként				
	3 hónap	6 hónap	12 hónap	24 hónap
CCyR (95%-os CI)				
Újonnan diagnosztizált (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)
Korábbi imatinib (N = 46) ^b	45,7% (30,9–61,0)	71,7% (56,5–84,0)	78,3% (63,6–89,1)	82,6% (68,6–92,2)
MCyR (95%-os CI)				
Újonnan diagnosztizált (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)
Korábbi imatinib (N = 46) ^b	60,9% (45,4–74,9)	82,6% (68,6–92,2)	89,1% (76,4–96,4)	89,1% (76,4–96,4)
MMR (95%-os CI)				
Újonnan diagnosztizált (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)
Korábbi imatinib (N = 46) ^b	15,2% (6,3–28,9)	26,1% (14,3–41,1)	39,1% (25,1–54,6)	52,2% (36,9–67,1)

^a Az újonnan diagnosztizált CML-CP-ben végzett 2. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban szájon át bevett tablettát kapó betegek

^b Az imatinib rezisztens vagy intoleráns CML-CP-ben végzett 1. fázisú és 2. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban szájon át bevett tablettát kapó betegek

Az 1. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban, minimum 7 éves követés után, az imatinib-rezisztens vagy intoleráns CML-CP-ben szenvedő 17 betegnél a progressziómentes túlélés medián időtartama 53,6 hónap, és a teljes túlélés aránya 82,4% volt.

A 2. fázisú vizsgálatban tablettá gyógyszerformát kapó betegeknek, az újonnan diagnosztizált CML-CP-ben szenvedő 51 betegnél a becsült 24 hónapos progressziómentes túlélési arány 94,0% volt (82,6–98,0), és az imatinib-rezisztens/intoleráns CML-CP-ben szenvedő 29 betegnél 81,7% volt (61,4–92,0). 24 hónapos követés után az újonnan diagnosztizált betegeknek a teljes túlélés aránya 100% volt az imatinib-rezisztens, és 96,6% volt az intoleráns betegeknek.

A 2. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban 1 újonnan diagnosztizált beteg és 2 imatinib-rezisztens vagy intoleráns beteg állapota progrediált blastos fázisú CML-be.

33 olyan, újonnan diagnosztizált, CML-CP-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteg volt, aki SPRYCEL belsőleges szuszpenzióhoz való port kapott 72 mg/m² dózisban. Ez a dózis 30%-kal alacsonyabb expozíciót jelent, mint a javasolt adag (lásd 5.2 pont). Ezen betegeknek a CCyR és MMR rendre 87,9% [95%-os CI: (71,8–96,6)] és MMR: 45,5% volt [95%-os CI: (28,1–63,6)] a 12. hónapban.

A korábban imatinibet kapott, dasatinibbel kezelt, CML-CP gyermekgyógyászati betegeknek a kezelés végén kimutatott mutációk a következők voltak: T315A, E255K és F317L. Ugyanakkor az E255K és

az F317L a kezelés előtt is kimutatható volt. Az újonnan diagnosztizált CML-CP-ben szenvedő betegeknel nem volt kimutatható mutáció a kezelés végén.

ALL-ben szenvedő gyermek- és serdülő korú betegek

A kemoterápiával együtt alkalmazott SPRYCEL hatásosságát egy pivotális vizsgálatban értékelték egy évesnél idősebb újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknel.

Ebben a multicentrikus, 2. fázisú, korábbi adatokkal összehasonlító kontrollos dazatinib-vizsgálatban a standard kemoterápiát egészítették ki dazatinib-kezeléssel 106, újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ban szenvedő gyermek- és serdülő korú betegnél, akik közül 104 betegnek igazolt Ph+ ALL diagnózisa volt, akiket naponta egyszer 60 mg/m² dazatinib tablettával folyamatos adagolási rend szerint kezeltek legfeljebb 24 hónapig, kemoterápiával kombinációban. 82 beteg kapott kizárólag dazatinib tablettát, és 24 legalább egyszer kapott belsőleges szuszpenzióhoz való por gyógyszerformát, és közülük 8 kizárólag a belsőleges szuszpenzióhoz való por gyógyszerformát kapta. Az alap kemoterápiás rezsim azonos volt a AIEOP-BFM ALL 2000-es vizsgálatban alkalmazottal (standard több hatóanyagú kemoterápiás protokoll). Az elsődleges hatásossági végpont a 3 éves eseménymentes túlélés (EFS), ami 65,5% (55,5–73,7) volt.

Az Ig/TCR átrendeződéssel mért minimális reziduális betegség (MRD) negativitási aránya 71,7% volt a konszolidációs kezelés vége után valamennyi betegnél. Ennek az arálynak 85 beteg értékelhető Ig/TCR vizsgálatára alapozott becsült értéke 89,4% volt. Az indukciós és konszolidációs kezelések végén az MRD negativitási arány áramlási citometriával mért értéke 66,0% és 84,0% volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dazatinib farmakokinetikáját 229 egészséges önkéntesen és 84 betegen vizsgálták.

Felszívódás

A dazatinib a betegekben gyorsan felszívódik szájon át történő bevitelt követően és 0,5–3 órán belül eléri csúcskoncentrációját. Orális alkalmazás után az átlagos expozíció (AUC_T) emelkedése közel arányos a bevitt dózissal napi kétszeri 25–120 mg-os dózistartományban. A dazatinib összesített átlagos terminális felezési ideje a betegekben kb. 5–6 óra.

Egészséges önkénteseknek egyszeri 100 mg dazatinibot erősen zsíros étkezés után 30 perccel beadva, a dazatinib AUC 14%-os emelkedését észlelték. A dazatinib beadása előtt 30 perccel elfogyasztott alacsony zsírtartalmú étkezés a dazatinib átlagos AUC-jának 21%-os emelkedését eredményezte. A táplálkozás fenti hatásai nem okoznak klinikailag jelentős változásokat az expozícióban. A dazatinib-expozíció variabilitása magasabb az éhomi állapotban (variációs együttható – CV% 47%) összehasonlítva az alacsony zsírtartalmú (CV% 39%) és a magas zsírtartalmú (CV% 32%) étel fogyasztása utáni értékkel.

A betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján a dazatinib-expozíció variabilitása a becslések szerint főként az alkalmi biohasznosulás variabilitása (CV% 44%), és kevésbé a biohasznosulás és a clearance egyének közötti variabilitása (CV% 30%, illetve 32%) miatt következett be. Az expozíció véletlenszerű változékonysága várhatóan nem befolyásolja a kumulatív expozíciót és a hatásosságot vagy a biztonságosságot.

Eloszlás

Betegekben nagy a dazatinib látszólagos megoszlási térfogata (2505 l), variációs együttható (CV% 93%), amely arra utal, hogy a gyógyszer nagymértékben megoszlik az extravazális térben. *In vitro* kísérletek alapján a dazatinib klinikailag releváns koncentrációiban a plazma fehérjékhez való kötődése kb. 96%-os volt.

Biotranszformáció

A dazatinib emberben nagymértékben lebomlik a metabolitok képződésében involvált számos enzim révén. Egészséges önkéntesekben 100 mg [¹⁴C]-gyel jelzett dazatinib adagolását követően, a változatlan dazatinib a plazmában a keringő radioaktivitás 29%-át tette ki. A plazmakoncentráció és a

mért *in vitro* aktivitás arra utal, hogy a dazatinib metabolitjai feltehetőleg nem játszanak fontos szerepet a készítmény megfigyelt farmakológiai hatásaiban. A CYP3A4 a legfontosabb enzim, amely felelős a dazatinib metabolizációjáért.

Elimináció

A dazatinib átlagos terminális felezési ideje 3—5 óra. Az átlagos látszólagos orális clearance 363,8 l/óra volt (CV% 81,3%).

Elsősorban a széklettel ürül, főként metabolitok formájában. [¹⁴C]-gyel jelzett dazatinib egyszeri orális bevételét követően annak hozzávetőlegesen 89%-a eliminálódott 10 napon belül, a vizeletből a radioaktivitás 4%-a, a székletből 85%-a volt kimutatható. A változatlan dazatinib a bevitt dózis 0,1%-át tette ki a vizeletben és 19%-át a székletben, a fennmaradó rész pedig metabolitok formájában ürült.

Máj- és vesekárosodás

A májkárosodás hatását a dazatinib egyszeri adagolásakor tapasztalt farmakokinetikai paraméterekre 8 közepesen májkárosodott, 50 mg dazatinibbal kezelt, és 5 súlyosan májkárosodott, 20 mg-mal kezelt betegen vizsgálták, olyan egészséges önkéntesekhez viszonyítva, akik 70 mg dazatinib adagot kaptak. A dazatinib 70 mg dózisa számított közepes C_{max} értéke 47%-kal, míg AUC értéke 8%-kal csökkent a közepesen májkárosodott betegekben, a normál májműködésű egyénekhez viszonyítva. A súlyosan májkárosodott betegekben a dazatinib 70 mg dózisa számított közepes C_{max} értéke 43%-kal, míg AUC értéke 28%-kal csökkent, a normál májműködésű egyénekhez viszonyítva (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A dazatinib és metabolitjai csekély mértékben ürülnek a veséken át.

Gyermekek és serdülők

A dazatinib farmakokinetikai tulajdonságait 104, leukaemiás vagy szolid tumoros gyermekgyógyászati betegnél értékelték (72 tabletta, és 32 por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformát kapott).

Egy gyermekgyógyászati farmakokinetikai vizsgálatban a dózisnormalizált dazatinib-expozíció (C_{avg} , C_{min} és C_{max}) hasonlóan tűnik a 21 CP-CML-ben és a 16 Ph+ ALL-ban szenvedő betegnél.

A por belsőleges szuszpenzió referencia tabletta gyógyszerformával való bioekvivalenciáját 77 felnőtt betegnél értékelő vizsgálat azt mutatta, hogy a belsőleges szuszpenzióhoz való por esetén az expozíció 19%-kal alacsonyabb volt, mint a referencia tabletta esetén. A 72 mg/m²-es dózisú belsőleges szuszpenzióhoz való porral kezelt 32, gyermekgyógyászati betegnél mért koncentráció adatokat egy populációs farmakokinetikai analízishez összesítették a tablettából származó adatokkal, ami azt mutatta, hogy a belsőleges szuszpenzióhoz való por 72 mg/m² melletti expozíciója (dinamikus egyensúlyi állapot mellett időátlagolt koncentrációval mérve [C_{avgss}]) megközelítőleg 30%-kal alacsonyabb, mint a 60 mg/m²-es dózisban adott tablettáé. A populációs farmakokinetikai modell-alapú szimuláció azt prognosztizálta, hogy a belsőleges szuszpenzióhoz való por esetén a por belsőleges szuszpenzióhoz Alkalmazási előírásának 4.2 pontjában leírt, testtömegre épülő, lépcsőzetes adagolási javaslat várhatóan hasonló expozíciót biztosít, mint a 60 mg/m²-es tabletta dózis. Ezeket az adatokat mérlegelni kell, ha a betegeket tablettáról por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformára állítják át, vagy fordítva.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A dazatinib preklinikai biztonságossági profilját számos *in vitro* és *in vivo* kísérletben vizsgálták egereken, patkányokon, majmokon és nyulakon.

A primer toxicitás a gastrointestinális, a haemopoetikus és a lymphoid szervrendszerekben nyilvánult meg. Patkányoknál és majmoknál dózislimitáló gastrointestinális toxicitást észleltek, mivel egyértelműen a bél volt a toxicitás célszerve. Patkányoknál a vörösvértest paraméterekben tapasztaltak minimális vagy kisfokú csökkenést, amelyhez csontvelői változások társultak. Hasonló változások fordultak elő majmoknál is, alacsonyabb előfordulási gyakorisággal. Patkányoknál a lymphoid toxicitás a nyirokcsomók, a lép és a thymus lymphoid depletiójában, és a lymphoid szervek

súlycsökkenésében nyilvánult meg. A gastrointestinális, haemopoetikus és a lymphoid rendszerekben tapasztalt változások a kezelés abbahagyását követően reverzibilisnek bizonyultak.

A majmoknál maximálisan 9 hónapos kezelést követően kialakuló vese elváltozások a vese fokozott háttér mineralizációjára korlátozódtak. Cutan haemorrhagia volt megfigyelhető egy akut, egyszeri dózisu orális vizsgálatban majmoknál, de nem fordult elő ismételt adagolással végzett vizsgálatokban sem majmoknál, sem patkányoknál. Patkányoknál *in vitro* a dazatinib gátolta a thrombocyta-aggregációt és *in vivo* megnyújtotta a cuticulában a vérzési időt, de nem váltott ki spontán haemorrhagiát.

A dazatinib *in vitro* aktivitása a hERG-re és Purkinje-rostokra arra utalt, hogy potenciálisan megnyújthatja a cardioventriculáris repolarizációt (QT-intervallum). Azonban *in vivo*, egyszeri adagolással éber, teleméterrel ellátott majmokon végzett vizsgálatban nem tapasztaltak változásokat sem a QT intervallumban, sem az EKG görbén.

A dazatinib nem volt mutagén *in vitro* baktériumsejt assay-ben (Ames teszt), sem genotoxikus *in vivo* patkány micronucleus tesztben. A dazatinib clastogennek bizonyult *in vitro* kínai hörcsög ovarium sejtek osztódására kifejtett hatását vizsgálva.

A dazatinib a hagyományos patkány fertilitási és embrionális fejlődési vizsgálatokban nem volt hatással a hím vagy nőstény termékenységre, de embryo halálozást okozott abban a dózistartományban ami körülbelül a humán klinikai expozíciónak felel meg. Embryofoetális fejlődési vizsgálatokban a dazatinib embryoletalitást váltott ki az alomszám következményes csökkenésével patkányoknál, és foetális csontváz elváltozásokat eredményezett patkányoknál és nyulaknál. Ezek a hatások mind patkányoknál, mind nyulaknál olyan dózisoknál jelentkeztek, amelyek nem váltottak ki maternális toxicitást, jelezve, hogy a dazatinib toxicitása a beágyazódástól kezdve az organogenezis befejezéséig szelektív a reprodukcióra.

Egereknél a dazatinib immunosuppressiót indukált, amely dózisfüggő volt, és kedvezően befolyásolható volt az adag csökkentésével és/vagy az adagolási terv megváltoztatásával. A dazatinib fototoxikus potenciált mutatott egy *in vitro* „neutral red uptake” fototoxicitási tesztben (NRU PT) egér fibroblastokon. A dazatinibet *in vivo* nőstény szőrtelen egereknél történő egyszeri per os adagolás után a javasolt terápiás dózis alkalmazását követő humán expozíció legfeljebb háromszorosát elérő expozícióknál (AUC alapján) nem tartották fototoxikusnak.

Egy kétéves karcinogenitási vizsgálatban a dazatinib napi 0,3, 1 és 3 mg/kg-os *per os* dózisait adták patkányoknak. A legmagasabb dózis olyan expozíciós szintet eredményezett a plazmában (AUC), amely többnyire azonos volt a napi 100 mg-tól 140 mg-ig terjedő, a javasolt kezdő dózis tartományba eső dózisok melletti humán expozícióval. Nőstényeknél magas dózis mellett az uterusban és a cervixen kialakuló squamosus sejtes carcinoma és papillomák, hímeknél alacsony dózis mellett a prostata adenomák kombinált előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns emelkedését figyelték meg. A patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban nyert eredmények relevanciája emberek esetén nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz

Karmellóz-nátrium

Szimetikon emulzió,

melynek összetétele:

szimetikon,

polietilén-glikol-szorbitán-trisztearát,

polietoxilát-sztearát,

gliceridek,

metilcellulóz,
xantán gumi,
benzoesav,
szorbinsav,
kénsav.

Borkósav

Trinátrium-citrát, vízmentes

Nátrium-benzoát (E211)

Hidrofób, koloid szilícium-dioxid

Vegyes bogyó ízesítő [ami benzil-alkoholt, kén-dioxidot (E220) tartalmaz]

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan palack

3 év.

Feloldás után

A belsőleges szuszpenzió 60 napig stabil. Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Az elkészített belsőleges szuszpenzió összekeverhető tejjel, joghurttal, almalével vagy almaszósszal, és legfeljebb 25 °C-on maximum 1 órán át tárolható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén gyermekbiztonsági-záras, 120 ml-es, nagy sűrűségű polietilén palack, ami 33 g belsőleges szuszpenzióhoz való port tartalmaz.

Kiszerelés: 1 palack

Minden csomagolás tartalmaz továbbá egy alacsony sűrűségű, polietilén palackba nyomható (press-in-bottle – PIBA) adaptert és egy 12 ml-es adagoló szájfecskendőt (polipropilén fecskendő henger, nagy sűrűségű polietilén fecskendő dugattyú rúddal) egy leforrasztott műanyag zacskóban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A SPRYCEL belsőleges szuszpenziót a betegnek történő kiadás előtt egy gyógyszerésznek vagy egy arra képzett egészségügyi szakembernek kell elkészítenie. A por belsőleges szuszpenzióhoz egy, a hatóanyag és a segédanyagok keverékéből álló por, amit a feloldásra szolgáló palack tartalmaz. Feloldás után a palack 99 ml belsőleges szuszpenziót tartalmaz, melyből 90 ml szolgál az adagolásra és alkalmazásra.

A palackból véletlenül kiömlött por megfelelő megsemmisítése során történő kezelésekor, a cutan expozíció kockázatának minimálisra csökkentése érdekében latex vagy nitril kesztyű használata javasolt.

Utasítás a por belsőleges szuszpenzióhoz való feloldására

A SPRYCEL belsőleges szuszpenzióhoz való port az alábbiak szerint kell feloldani:

Megjegyzés: Ha Önnek egynél több palack tartalmát kell feloldania, előbb fejezze be az egyiket, és csak utána kezdjen a másik feloldásához.

A feloldás elkezdése előtt mosson kezet. Az eljárást egy tiszta felületen kell végezni.

1. lépés: A por fellazítása érdekében ütögesse meg a palackok alját (melynek tartalma 33 g SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz). Távolítsa el a gyermekbiztonsági-záras kupakot és a fedőfóliát. Öntsön a palackba egyszerre 77,0 ml tisztított vizet, és zárja le szorosan a kupakkal.

2. lépés: Azonnal fordítsa fel a palackot és rázza fel alaposan, legalább 60 másodpercig, hogy egynemű szuszpenziót kapjon. Ha még látható csomók vannak benne, addig folytassa a rázogatót, amíg azok eltűnnek. Az ezen a módon történő feloldás 90 ml (kinyerhető térfogat) 10 mg/ml-es SPRYCEL belsőleges szuszpenziót eredményez.

3. lépés: Vegye le a kupakot, helyezze a palack nyakába a palackba nyomható adaptert, és zárja le szorosan a palackot a gyermekbiztonsági-záras kupakkal.

4. lépés: Írja rá a palack címkéjére az elkészített belsőleges szuszpenzió lejáratí idejét (az elkészített belsőleges szuszpenzió lejáratí ideje a feloldás napjától számított 60 nap).

5. lépés: Adja ki a betegnek vagy a gondozójának a palackot, a belehelyezett, palackba nyomható adapterrel, a Betegtájékoztatóval és az adagoló szájfecskendővel együtt, az eredeti kartondobozban. Emlékeztesse a beteget vagy a gondozóját, hogy a palackot alkalmazás előtt mindig alaposan fel kell rázni.

A betegnek történő beadására vonatkozó utasítások

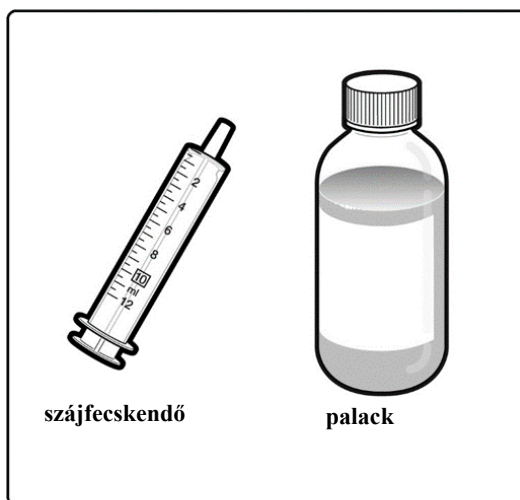
- A SPRYCEL belsőleges szuszpenziót éhgyomorra vagy teli gyomorra is beveheti.
- Minden alkalmazás előtt és után is mosson kezet.
- Az elkészített belsőleges szuszpenziót hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolja. Nem fagyasztható!
- Nézze meg a teljes felírt dózist, és határozza meg az Önnek szükséges milliliter (ml) számát.
- Ha a szükséges mennyiség több mint 11 ml, akkor azt 2 adagra kell szétosztani, ahogy azt a 16. táblázat mutatja.

16. táblázat: Hogyan kell szétosztani a belsőleges szuszpenzió adagját, ha az több mint 11 ml?

Teljes elrendelt adag (ml)	Első adag (ml)	Második adag (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Mielőtt a betegnek történő beadáshoz előkészíti a SPRYCEL belsőleges szuszpenziót, készítse össze az alábbiakat:

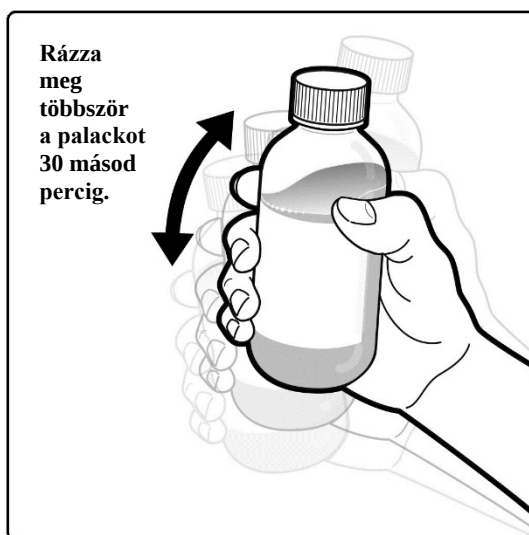
- Papírtörölköző
- 1 palack SPRYCEL belsőleges szuszpenzió, ami fehér vagy sárga, nem átlátszó szuszpenziót tartalmaz.
- A palack mellé adott, 12 ml-es szájfecskendő.
- Egy kis, vízzel töltött tartály, a fecskendő kiöblítéséhez.



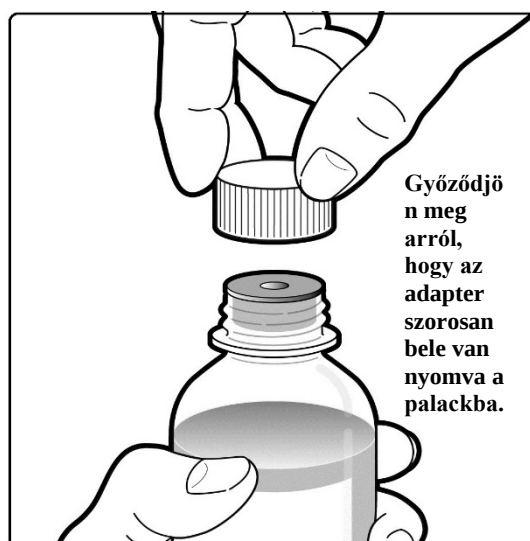
Körültekintően készítse elő a beadáshoz a SPRYCEL belsőleges szuszpenziót, mérje ki az adagot, és töltsen meg a fecskendő, az alábbiak szerint:

1. 30 másodpercig történő rázással keverje össze a zárt palackban lévő SPRYCEL belsőleges szuszpenziót.

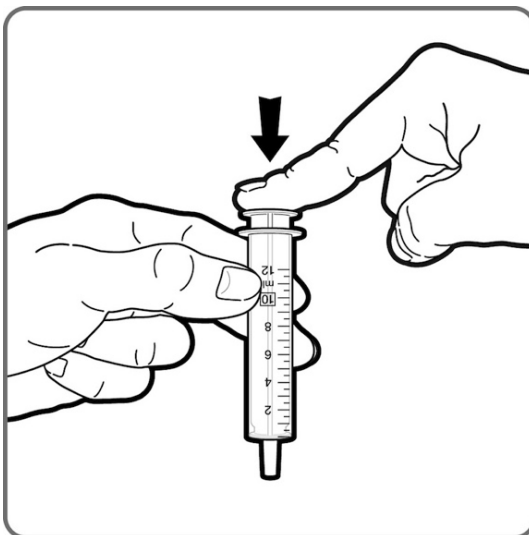
- Minden egyes bevétel előtt jól rázza fel.



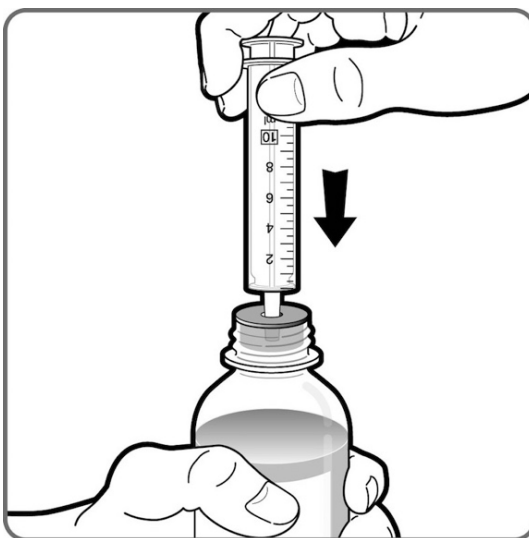
2. Vegye le a kupakot a palackról. Győződjön meg arról, hogy a palackban lévő, a fecskendő behelyezésére szolgáló adapter szorosan bele van nyomva a palackba.



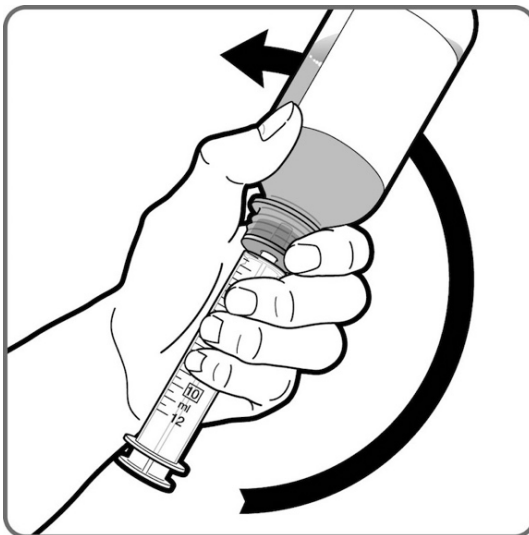
3. Nézze meg a fecskendő oldalán lévő beosztást, így, még mielőtt hozzákezdene, láthatja, mennyit kell beletöltenie. Vegye figyelembe, hogy a fecskendő oldalán lévő jelzések millilitert jelentenek. Keresse meg a kezelőorvosa által felírt adagnak megfelelő jelzést. Minden egyes használat előtt győződjön meg arról, hogy a fecskendő dugattyúja a fecskendő henger aljáig be van nyomva.



4. Miközben a palack álló helyzetben van, helyezze a fecskendő hegyét szorosan a palack adapterbe.

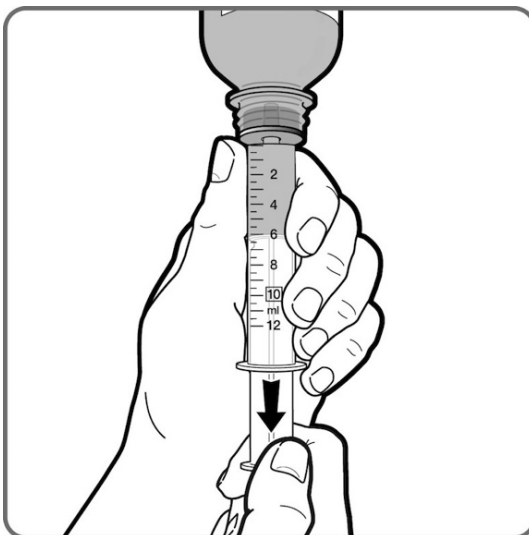


5. A fecskendő hegyét stabilan a palackban tartva fordítsa a palackot és a fecskendőt fejjel lefelé.

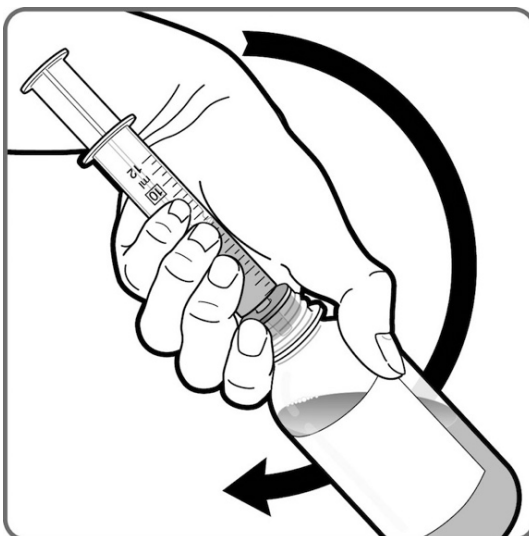


6. A fecskendő dugattyú kihúzásával lassan szívja ki a SPRYCEL belsőleges szuszpenzió felírt mennyiségét, amíg az el nem éri az elrendelt dózisonak megfelelő jelzést.

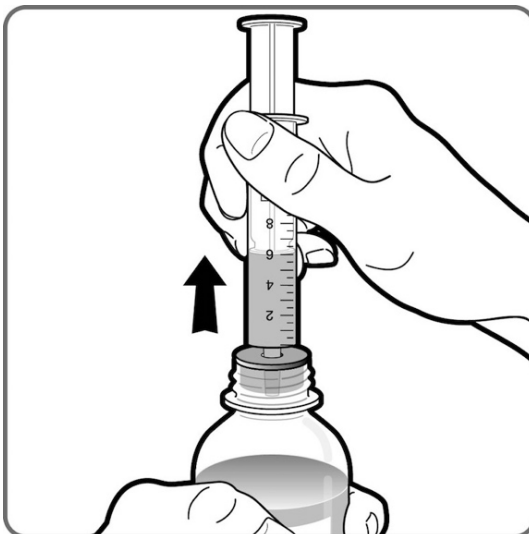
- Tartsa meg a dugattyút, hogy meggátolja annak mozgását. Előfordulhat vákum, ami visszahúzza a dugattyút a hengerbe.
- Ha nem képes egy palackból feltölteni, használjon egy második palackot, hogy elérje a teljes felírt adagot. Mindenképpen rázza fel a második palackot is az alkalmazás előtt.



7. A fecskendő hegyét stabilan a palackban tartva, fordítsa a palackot és a fecskendőt ismét függőleges helyzetbe.



8. Távolítsa el a fecskendőt a palackból, és vigyázzon, ne nyomja be a dugattyút.



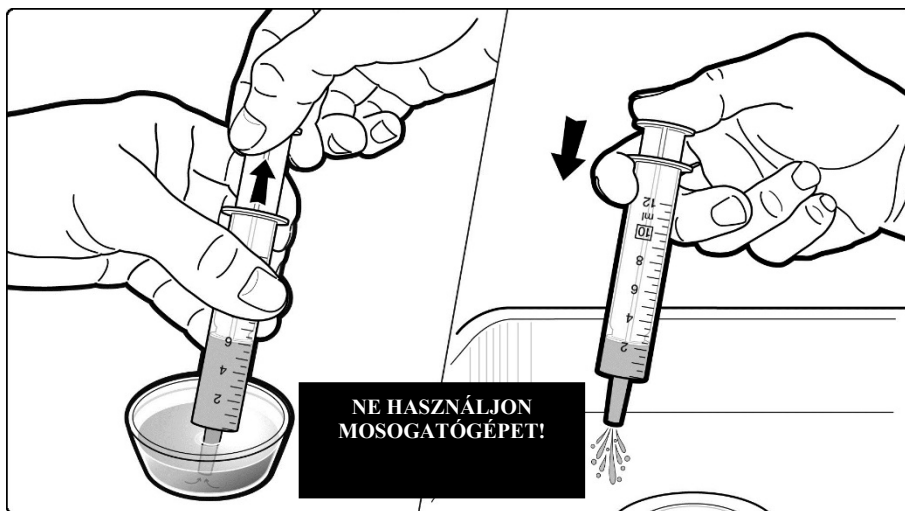
9. A beteg legyen függőleges testhelyzetben, helyezze a fecskendő hegyét a szájába, a szájüreg oldala és a nyelv közé. Lassan nyomja be a dugattyút, amíg a teljes adagot be nem adta.

- Ellenőrizze, hogy a beteg a teljes adagot lenyelte.
- Ha a teljes felírt adaghoz egy második adag is szükséges, ismételje meg a 3—10. pont közötti lépéseket.
- Tegye vissza a kupakot a palackra, és zárja rá szorosan. Függőleges helyzetben tárolja.



10. Használat után mindig mossa le vízzel a fecskendő belsejét és külsejét, és hagyja a levegőn megszáradni, hogy a következő nap ismét használhassa.

- **Ne használjon mosogatógépet!**
- **Ne szedje szét a fecskendőt, nehogy károsodjon!**



11. Olvassa el a betegtájékoztatóban (lásd 5. pont „Hogyan kell a SPRYCEL-t tárolni?”) a fel nem használt gyógyszer, a fecskendő és a palack megsemmisítésére vonatkozó utasításokat.



A feloldást követően a belsőleges szuszpenziót kizárólag a minden egyes csomagban megtalálható adagoló szájfecskendővel szabad beadni. Kérjük, a még részletesebb használati utasítást olvassa el a Betegtájékoztatóban.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/363/016

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. november 20.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. július 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

SPRYCEL 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

▪ Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSUR-ok)

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN

▪ Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**KÜLSŐ DOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE
KÜLSŐ DOBOZ - BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 20 mg filmtabletta
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 20 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta
60 × 1 filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Külső doboz:
EXP

Tartály címke:
EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/363/004 - 56 filmtabletta (buborékcsomagolás)
EU/1/06/363/007 - 60 × 1 filmtabletta (adagonként perforált buborékcsomagolás)
EU/1/06/363/001 - 60 filmtabletta (tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Külső doboz:
Lot

Tartály címke:
Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Külső doboz:
sprycel 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Külső doboz:
Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Külső doboz:

PC

SN

NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 20 mg tabletta
dazatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

naptár csomagolás:

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**KÜLSŐ DOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE
KÜLSŐ DOBOZ - BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 50 mg filmtabletta
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 50 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta
60 × 1 filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Külső doboz:
EXP

Tartály címke:
EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/363/005 - 56 filmtabletta (buboréksomagolás)
EU/1/06/363/008 - 60 × 1 filmtabletta (adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/06/363/002 - 60 filmtabletta (tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Külső doboz:

Lot

Tartály címke:

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Külső doboz:
sprycel 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Külső doboz:
Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Külső doboz:

PC

SN

NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 50 mg tabletta
dazatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

naptár csomagolás:

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**KÜLSŐ DOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE
KÜLSŐ DOBOZ - BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 70 mg filmtabletta
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 70 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta
60 × 1 filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Külső doboz:
EXP

Tartály címke:
EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/363/006 - 56 filmtabletta (buboréksomagolás)
EU/1/06/363/009 - 60 × 1 filmtabletta (adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/06/363/003 - 60 filmtabletta (tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Külső doboz:

Lot

Tartály címke:

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Külső doboz:
sprycel 70 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Külső doboz:
Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Külső doboz:

PC

SN

NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 70 mg tabletta
dazatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

naptár csomagolás:

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE
KÜLSŐ DOBOZ - BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 80 mg filmtabletta
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 80 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 × 1 filmtabletta
30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Külső doboz:
EXP

Tartály címke:
EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/363/013 - 30 × 1 filmtabletta (adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/06/363/012 - 30 filmtabletta (tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Külső doboz:

Lot

Tartály címke:

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Külső doboz:
sprycel 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Külső doboz:
Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Külső doboz:

PC

SN

NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 80 mg tabletta
dazatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALIENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**KÜLSŐ DOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE
KÜLSŐ DOBOZ - BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 100 mg filmdoboz
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmdoboz 100 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 × 1 filmdoboz
30 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Külső doboz:
EXP

Tartály címke:
EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/363/011 - 30 × 1 filmtabletta (adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/06/363/010 - 30 filmtabletta (tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Külső doboz:

Lot

Tartály címke:

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Külső doboz:
sprycel 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Külső doboz:
Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Külső doboz:

PC

SN

NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 100 mg tabletta
dazatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE
KÜLSŐ DOBOZ - BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

SPRYCEL 140 mg filmdoboz
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmdoboz 140 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot tartalmaz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 × 1 filmdoboz
30 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Külső doboz:
EXP

Tartály címke:
EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/363/015 - 30 × 1 filmtabletta (adagonként perforált buboréksomagolás)
EU/1/06/363/014 - 30 filmtabletta (tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Külső doboz:
sprycel 140 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Külső doboz:
Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Külső doboz:
PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 140 mg tabletta
dazatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ ÉS PALACK CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

SPRYCEL 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
dazatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy palack por belsőleges szuszpenzióhoz 990 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában). Feloldást követően egy palack 99 ml belsőleges szuszpenziót tartalmaz. A belsőleges szuszpenzió 10 mg dazatinibet tartalmaz milliliterenként (monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharózt, nátriumot, nátrium-benzoátot, benzoesavat, benzil-alkoholt és kén-dioxidot (E220) tartalmaz.

A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz

Külső doboz:

1 palack, ami 33 g port tartalmaz

1 palack adapter

1 szájfecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Feloldás után szájon át történő alkalmazásra.

Feloldás előtt a palackot minden egyes alkalmazás előtt jól fel kell rázni.

A csomagolásban lévő szájfecskendőt kell használni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Por: Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Feloldás után: Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! 60 nappal a feloldás után minden fel nem használt szuszpenziót ki kell dobni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/363/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Külső doboz:
sprycel 10 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Külső doboz:
Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Külső doboz:

PC

SN

NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

SPRYCEL 20 mg filmtabletta
SPRYCEL 50 mg filmtabletta
SPRYCEL 70 mg filmtabletta
SPRYCEL 80 mg filmtabletta
SPRYCEL 100 mg filmtabletta
SPRYCEL 140 mg filmtabletta
dazatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a SPRYCEL, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a SPRYCEL szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a SPRYCEL-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a SPRYCEL-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a SPRYCEL, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A SPRYCEL a dazatinib nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez a gyógyszer a krónikus mieloid leukémia (CML) kezelésére szolgál felnőtteknél, valamint 1 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek általában a fertőzések leküzdésében segítik a szervezetet. A krónikus mieloid leukémiában szenvedő betegeknél a granulocitának nevezett fehérvérsejtek száma szabályozatlanul növekedni kezd. A SPRYCEL ezeknek a leukémiás sejteknek a szaporodását gátolja.

A SPRYCEL-t alkalmazzák a Philadelphia-kromoszóma-pozitív (Ph+) akut limfoblasztos leukémia (ALL) kezelésére is felnőtteknél, valamint 1 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél, illetve a limfoid blasztos krónikus mieloid leukémia (CML) kezelésére is felnőtteknél abban az esetben, ha az előzetes kezelés nem volt hatékony. Az akut limfoblasztos leukémiás betegeknél a limfocitának nevezett fehérvérsejtek túl gyorsan szaporodnak és túl sokáig élnek. A SPRYCEL gátolja ezeknek a leukémiás sejteknek a növekedését.

Forduljon kezelőorvosához, amennyiben tudni szeretné, hogyan hat a SPRYCEL, vagy hogy Ön miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók a SPRYCEL szedése előtt

Ne szedje a SPRYCEL-t,

- ha **allergiás** a dazatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha allergiás lehet, forduljon kezelőorvosához tanácsért.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A SPRYCEL szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha olyan **gyógyszereket** szed, **melyek hígítják a vért** vagy megelőzik a vérrögök képződését (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a SPRYCEL” című részt);
- ha májproblémája vagy szívbetegsége van, vagy volt korábban;
- ha a SPRYCEL szedése során **légzési nehézség, mellkasi fájdalom vagy köhögés jelentkezik**, az folyadék-visszatartást jelezhet a tüdőben vagy a mellkasban (ami még gyakoribb lehet a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél), vagy a tüdőt ellátó vérerek elváltozásait jelezheti;
- ha Önnek valaha volt hepatitisz-B-fertőzése, vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert a SPRYCEL a hepatitisz-B-fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos kimenetelű is lehet. Kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja, hogy Önnél nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi,
- ha véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot és zavartságot észlel a SPRYCEL szedése alatt, forduljon kezelőorvosához. Ez a vérerek károsodásának, más néven a trombotikus mikroangiopátia (TMA) jele lehet.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy figyelemmel kísérje, a SPRYCEL-kezelés eleget tesz-e a kívánt hatásnak. Amíg a SPRYCEL-t szedi, vérképét rendszeresen fogják ellenőrizni.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert egy évesnél fiatalabb gyermeknek. A SPRYCEL alkalmazására vonatkozó tapasztalatok korlátozottak ebben a korcsoportban. A SPRYCEL-t szedő gyermekeknél szorosan ellenőrizni fogják a csontok növekedését és a fejlődést.

Egyéb gyógyszerek és a SPRYCEL

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A SPRYCEL főként a májban alakul át. Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a SPRYCEL hatását, ha ezeket együtt alkalmazzák.

Az alábbi gyógyszerek nem alkalmazhatók együtt a SPRYCEL-lel:

- ketokonazol, itraconazol – ezek **gombaellenes gyógyszerek**;
- eritromicin, klaritromicin, telitromicin – ezek **antibiotikumok**;
- ritonavir – ez egy **vírus elleni gyógyszer**;
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál – ezek **epilepszia** kezelésére szolgálnak;
- rifampicin – ez **tuberkulózis** kezelésére szolgál;
- famotidin, omeprazol – ezek a **gyomorsav termelődését gátló** gyógyszerek;
- közönséges orbáncfű – egy vény nélkül kapható gyógynövénykészítmény, amelyet **depresszió** és egyéb állapotok kezelésére alkalmaznak (*Hypericum perforatum* néven is ismert).

Ne vegyen be gyomorsav-közömbösítő gyógyszereket (**savlekötőket**, mint például alumínium-hidroxid vagy magnézium-hidroxid) **a SPRYCEL bevitelét megelőző 2 órán belül vagy a bevitelt követő 2 órán belül.**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vérhígító** vagy vérröggképződést megelőző **gyógyszereket** szed.

A SPRYCEL egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne vegye be a SPRYCELt grépfrúttal vagy grépfrútlével.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, **azonnal beszéljen kezelőorvosával. A SPRYCEL nem szedhető terhesség alatt**, csak nagyon indokolt esetben. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti SPRYCEL-kezelés kockázatát.

Férfiaknak és nőknek egyaránt hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a SPRYCEL-kezelés ideje alatt.

Amennyiben szoptat, tájékoztassa erről kezelőorvosát. A SPRYCEL szedése alatt a szoptatást abba kell hagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Különös gonddal ügyeljen gépjármű vezetésekor vagy gépek kezelésekor, ha mellékhatásként szédülést vagy homályos látást tapasztal.

A SPRYCEL laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a SPRYCEL-t?

A SPRYCEL-t kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a leukémia kezelésében. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A SPRYCEL felnőttek, valamint 1 éves és idősebb gyermekek és serdülők kezelésére szolgál.

A javasolt kezdő adag krónikus fázisú krónikus mieloid leukémiában (CML) szenvedő felnőtt betegeknek 100 mg naponta egyszer.

A javasolt kezdő adag akcelerált (felgyorsult) fázissal vagy blasztos krízissel jellemezhető krónikus mieloid leukémiában (CML) vagy Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut limfoblasztos leukémiában (Ph+ ALL) szenvedő felnőtt betegeknek 140 mg naponta egyszer.

A krónikus fázisú CML-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekeknél az adagolás a testtömeg alapján történik. A SPRYCEL szájon át, naponta egyszer kerül alkalmazásra vagy SPRYCEL tabletta vagy SPRYCEL belsőleges szuszpenzióhoz való por formájában. A SPRYCEL tabletta nem javasolt a 10 kg-nál kisebb testtömegű betegek számára. A 10 kg nál kisebb testtömegű, és azon betegeknél akik nem tudják a tablettát lenyelni, a por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformát kell alkalmazni. Abban az esetben, amikor az egyik gyógyszerformáról a másikra térnek át (például tabletta és por belsőleges szuszpenzióhoz), adagmódosítás fordulhat elő, ezért ne térjen át az egyik gyógyszerformáról a másikra.

Kezelőorvosa az Ön testtömege, a mellékhatások és a kezelésre adott válasz alapján fogja meghatározni a megfelelő adagot. Gyermekek esetén a SPRYCEL kezdő adagját a testtömeg alapján számítják ki, az alábbiak szerint:

Testtömeg (kg)^a	Napi adag (mg)
10 – kevesebb mint 20 kg	40 mg
20 – kevesebb mint 30 kg	60 mg
30 – kevesebb mint 45 kg	70 mg
legalább 45 kg	100 mg

^a A tabletta a 10 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél nem javasolt. Ezeknél a betegeknél a por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformát kell alkalmazni.

Nincs a SPRYCEL-re vonatkozó adagolási ajánlás 1 évesnél fiatalabb gyermekek esetén.

Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa nagyobb vagy kisebb adagot is rendelhet vagy éppen szüneteltetheti a kezelést egy rövid időre. Előfordulhat, hogy a nagyobb, illetve kisebb adagok bevételéhez különböző hatáserősségű tablettákat kell egyidejűleg szednie.

A tabletták naptárjelzéses buborécsomagolásban is forgalomban lehetnek. Ez olyan buborécsomagolás, amelyen a hét napjai is fel vannak tüntetve. Nyilak mutatják, hogy mely tablettát kell bevenni a következő alkalommal a kezelési rend alapján.

Hogyan kell szedni a SPRYCEL-t?

A tablettát mindennap azonos időben vegye be. A tablettát egészben nyelje le. Ne törje össze, ne vágja el és ne rágja szét azokat. A tablettát ne feloldva vegye be. Nem lehet benne biztos, hogy a megfelelő adagot veszi be, ha összetöri, elvágja, szétrágja vagy feloldja a tablettát. A SPRYCEL tablettát étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Különleges kezelési utasítások a SPRYCEL alkalmazásakor

Nem valószínű, hogy a SPRYCEL tabletták eltörnek. Amennyiben ez mégis bekövetkezne, a beteget kivéve más személyek számára kesztyű használata kötelező a SPRYCEL-lel történő érintkezés során.

Mennyi ideig kell szedni a SPRYCEL-t?

A SPRYCEL-t naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa le nem állítja a kezelést. A SPRYCEL-t mindenképpen addig szedje, ameddig az orvos a kezelést előírta.

Ha az előírtnál több SPRYCEL-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több tablettát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a SPRYCEL-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettát pótlására. A soron következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbiak mindegyike súlyos mellékhatások jele lehet:

- ha mellkasi fájdalom, légzési nehézség, köhögés jelentkezik vagy elájul;
- ha **váratlan vérzést vagy véraláfutást** észlel anélkül, hogy megsérült volna;
- ha vért lát a hányadékban, a székletben, vagy a vizeletben, illetve ha fekete a széklete;
- ha **fertőzés jeleit** észleli, mint például láz, jelentős hidegrázás;
- ha láz, a száj fájdalmas elváltozásai és torokgyulladás, a bőr és/vagy a nyálkahártya felhólyagosodása vagy hámlása jelentkezik.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- **Fertőzések** (beleértve a baktérium, vírus és gomba okozta fertőzéseket),
- **Szív és tüdő:** légszomj,
- **Emésztőrendszeri problémák:** hasmenés, hányás vagy hányinger,
- **Bőr, haj, szem, általános tünetek:** bőrkiütés, láz, az arc, a kéz és a lábfej duzzanata, fejfájás, fáradtság vagy gyengeségérzés, vérzés,
- **Fájdalom:** izomfájdalom (a kezelés alatt vagy annak befejezése után), hasi fájdalom,
- **A vizsgálatok során észlelhető:** alacsony vérlemezkeszám, alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia), vérszegénység (anémia), tüdő körüli folyadékgyülem.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Fertőzések:** tüdőgyulladás, herpeszvírus-fertőzés (beleértve a citomegalovírust [CMV] is), felső légúti fertőzés, a vér vagy a szövetek súlyos fertőzése (beleértve a halálos kimenetellel járó, nem gyakori eseteket is),
- **Szív és tüdő:** szívdobogásérzés, szabálytalan szívverés, pangásos szívelégtelenség, gyenge szívizomzat, magas vérnyomás, emelkedett vérnyomás a tüdőben, köhögés,
- **Emésztőrendszeri problémák:** étvágyzavar, ízérzészavar, a has puffadása, vastagbélgyulladás, székrekedés, gyomorégés, szájfekélyek, testsúlynövekedés, testsúlycsökkenés, gyomorhurut,
- **Bőr, haj, szem, általános tünetek:** a bőr bizsergése, viszketés, száraz bőr, akne, bőrgyulladás, folyamatos fülzúgás, hajhullás, túlzott izzadás, rendellenes látás (beleértve a homályos látást és a látászavart), száraz szem, véraláfutás, depresszió, álmatlanság, kipirulás, szédülés, véraláfutás, étvágytalanság, aluszékonyság, a test egészére kiterjedő vizenyő (ödéma),
- **Fájdalom:** ízületi fájdalom, izomgyengeség, mellkasi fájdalom, fájdalom a kéz és a lábfej tájékán, hidegrázás, izommerevség és ízületi merevség, izomgörcs,
- **A vizsgálatok során észlelhető:** szív körüli folyadékgyülem, folyadék a tüdőben, szabálytalan szívritmus (aritmia), lázzal járó fehérvérsejtszám-csökkenés (lázás neutropénia), emésztőrendszeri vérzés, magas húgysavszint a vérben.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Szív és tüdő:** szívroham (beleértve a halálos kimenetelűt is), a szívburok gyulladása, szabálytalan szívverés, a szív vérellátási zavara miatt kialakuló mellkasi fájdalom (angina), alacsony vérnyomás, légúti szűkület, amely légzési nehézséget okozhat, asztma, emelkedett vérnyomás a tüdők verőereiben (tüdőartériák),
- **Emésztőrendszeri problémák:** hasnyálmirigy-gyulladás, peptikus fekély, nyelőcsőgyulladás, a has puffadása, a végbélnyílást borító bőr berepedése, nyelési nehézség, epehólyag-gyulladás, az epeutak elzáródása, gasztroözoфагeális refluxbetegség (egy olyan betegség, ahol a sav és egyéb gyomortartalom visszajut a nyelőcsőbe),
- **Bőr, haj, szem, általános tünetek:** allergiás reakció, beleértve a bőrön lévő érzékeny, vörös duzzanatokat (eritéma nodózum), szorongás, zavartság, hangulatingadozás, csökkent nemi vágy, ájulás, remegés, a szem kipirulást vagy fájdalmat okozó gyulladása, egy bőrbetegség, amit nyomásérzékeny, vörös, jól körülhatárolt foltok jellemeznek, hirtelen kialakuló lázzal és emelkedett fehérvérsejtszámmal (neutrofiliás dermatózis), halláscsökkenés, fényérzékenység, látásromlás, fokozott könnyezés, a bőrszín megváltozása, a bőr alatt lévő zsírszövet gyulladása, bőrfekély, a bőr felhólyagosodása, köröm-rendellenesség, hajelváltozás, kéz-láb szindróma, veseelégtelenség, gyakori vizelet, a férfi emlő megnagyobbodása, menstruációs zavar, általános gyengeség és diszkomfort, csökkent pajzsmirigyműködés, az egyensúly elvesztése járás közben, csontelhalás (a csont csökkent vérellátása következtében kialakuló betegség, ami csontvesztéshez vezet, és a csont elhalását okozhatja), ízületi gyulladás, a bőr duzzanata bárhol a testen,
- **Fájdalom:** vénagyulladás, ami bőrpírt, nyomásérzékenységet és duzzanatot okozhat, íngyulladás,
- **Agy:** memóriavesztés,
- **A vizsgálatok során észlelhető:** kóros vérvizsgálati eredmények és esetleg vesekárosodás, amit a pusztuló daganat anyagcseretermékei idéznek elő (tumorlízis-szindróma), alacsony albuminszint a vérben, a limfociták (a fehérvérsejtek egy típusa) alacsony száma a vérben, magas koleszterinszint a vérben, duzzadt nyirokcsomók, agyvérzés, a szív elektromos tevékenységében kialakuló rendellenességek, a szív megnagyobbodása, májgyulladás, fehérje a vizeletben, emelkedett kreatin-foszfokinázszint (CPK; egy enzim, ami elsősorban a szívben, az agyban és a vázizmokban található), emelkedett troponinszint (egy enzim, ami elsősorban a szívben és a vázizmokban található), emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint (egy enzim, ami főként a májban található), tejszerű folyadék megjelenése a tüdő körül (kilotorax).

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Szív és tüdő:** a szív jobb kamrájának megnagyobbodása, szívizomgyulladás, a szívizomzat vérkeringési zavarából eredő állapotok összessége (akut koronária szindróma), szívleállás (megszűnik a vér kiáramlása a szívből), szívkoszorúér-betegség, a szívet és a tüdőt borító szövet gyulladása, vérrögképződés, vérrög a tüdőben,

- **Emésztőrendszeri problémák:** létfontosságú tápanyagok – például fehérjék – vesztese a tápcsatornán keresztül, bélelzáródás, végbélsipoly (a végbélnyílásból a végbélnyílás körüli bőrre vezető kóros kivezető nyílás), a vesekárosodás, cukorbetegség,
- **Bőr, haj, szem, általános tünetek:** görcsroham, látóideg-gyulladás, ami teljes vagy részleges látásvesztést okozhat, a bőr kékes-lilás márványozottsága, kórosan fokozott pajzsmirigyműködés, a pajzsmirigy gyulladása, ataxia (egy olyan betegség, ami az összerendezett izomműködés hiányával jár), járászavar, vetélés, a bőrben lévő erek gyulladása, a bőr fibrózisa (kötőszövet felszaporodása a bőrben),
- **Agy:** agyi érkatasztrófa (sztrók), a véráramlás csökkenése okozta, átmeneti idegrendszeri működészavar, arcidegbénulás, elbutulás,
- **Immunrendszer:** súlyos allergiás reakció,
- **Csont- és izomrendszer, kötőszövet:** az ízületeket alkotó kerek csontvégek (epifízisek) késői záródása, lassabb vagy megkésett növekedés.

Egyéb mellékhatások, amelyekről nem ismert gyakorisággal számoltak be (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- tüdőgyulladás,
- vérzés a gyomorban vagy a bélben, ami halált okozhat,
- a hepatitisz-B-fertőzés (egy májfertőzés) kiújulása (reaktíválódás), ha Önnek korábban hepatitisz-B-fertőzése volt,
- lázzal, a bőr felhólyagosodásával, a nyálkahártyák kifeléelyesedésével járó reakció,
- tünetekkel járó vesebetegség, beleértve az ödémát és a kóros laboratóriumi vizsgálati eredményeket, mint például fehérje a vizeletben és a vér alacsony fehérjeszintje,
- a vérerek károsodása, más néven a trombotikus mikroangiopátia (TMA), többek között csökkent vörösvértestszám, csökkent vérlemezkesszám, és vérrögök képződése.

Ezeknek a mellékhatásoknak a többségét kezelőorvosa figyelemmel kíséri az Ön kezelése során.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, **tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.** Ez a beteg-tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti **az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.** A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a SPRYCEL-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén, a buborékcsomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.:/EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a SPRYCEL?

- A készítmény hatóanyaga a dazatinib. 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg vagy 140 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettaként.

- Egyéb összetevők:
 - *tablettamag*: laktóz-monohidrát (lásd 2. pont „A SPRYCEL laktózt tartalmaz”), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropilcellulóz, magnézium-sztearát,
 - *filmbevonat*: hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol 400.

Milyen a SPRYCEL külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

SPRYCEL 20 mg: fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „527” mélynyomású jelzéssel ellátott filmtabletta.

SPRYCEL 50 mg: fehér vagy csaknem fehér színű, ovális, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „528” mélynyomású jelzéssel ellátott filmtabletta.

SPRYCEL 70 mg: fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „524” mélynyomású jelzéssel ellátott filmtabletta.

SPRYCEL 80 mg: fehér vagy csaknem fehér színű, háromszög alakú, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán „BMS 80”, a másik oldalán „855” mélynyomású jelzéssel ellátott filmtabletta.

SPRYCEL 100 mg: fehér vagy csaknem fehér színű, ovális, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán „BMS 100”, a másik oldalán „852” mélynyomású jelzéssel ellátott filmtabletta.

SPRYCEL 140 mg: fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán „BMS 140”, a másik oldalán „857” mélynyomású jelzéssel ellátott filmtabletta.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg vagy 70 mg filmtabletta: 56 db filmtablettát tartalmazó dobozban (4 db, egyenként 14 db filmtablettát tartalmazó naptárjelzéses buborékcsomagolás) és 60 ×1 darab filmtablettát tartalmazó dobozban (adagonként perforált buborékcsomagolás) kerül forgalomba. 60 db filmtablettát tartalmazó gyermekbiztos kupakkal ellátott tartályban is forgalomba kerül. Minden doboz egy tartályt tartalmaz.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg vagy 140 mg filmtabletta: 30 ×1 db filmtablettát tartalmazó dobozban (adagonként perforált buborékcsomagolás) kerül forgalomba. 30 db filmtablettát tartalmazó gyermekbiztos kupakkal ellátott tartályban is forgalomba kerül. Minden doboz egy tartályt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.emea.europa.eu> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

SPRYCEL 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz dazatinib

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a SPRYCEL, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a SPRYCEL alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a SPRYCEL-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a SPRYCEL-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a SPRYCEL, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A SPRYCEL a dazatinib nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez a gyógyszer a krónikus mieloid leukémia (CML) és a Philadelphia-kromoszóma-pozitív (Ph+) akut limfoblasztos leukémia (ALL) kezelésére szolgál 1 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek általában a fertőzések leküzdésében segítik a szervezetet. A krónikus mieloid leukémiában szenvedő betegeknek a granulocitának nevezett fehérvérsejtek száma szabályozatlanul növekedni kezd. A SPRYCEL ezeknek a leukémiás sejteknek a szaporodását gátolja.

Forduljon kezelőorvosához, amennyiben tudni szeretné, hogyan hat a SPRYCEL, vagy hogy miért részesül Ön vagy gyermeke ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók a SPRYCEL alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a SPRYCEL-t,

- ha **allergiás** a dazatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha Ön vagy gyermeke allergiás lehet, forduljon kezelőorvosához tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A SPRYCEL alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha olyan **gyógyszereket** szed, **melyek hígítják a vért** vagy megelőzik a vérrögök képződését (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a SPRYCEL” című részt);
- ha májproblémája vagy szívbetegsége van, vagy volt korábban;
- ha a SPRYCEL alkalmazása során **légzési nehézség, mellkasi fájdalom vagy köhögés jelentkezik**, az folyadék-visszatartást jelezhet a tüdőben vagy a mellkasban (ami még gyakoribb lehet a 65 éves vagy annál idősebb betegeknek), vagy a tüdőt ellátó vérerek elváltozásait jelezheti,
- ha Önnek valaha volt hepatitisz-B-fertőzése, vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert a SPRYCEL a hepatitisz-B-fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes

esetekben halálos kimenetelű is lehet. Kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja, hogy Önnél nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdí.

- ha véraláfutást, vérzést, lázat fáradtságot és zavartságot észlel a SPRYCEL alkalmazása alatt, forduljon kezelőorvosához. Ez a vérerek károsodásának, más néven a trombotikus mikroangiopátia (TMA) jele lehet.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy figyelemmel kísérje, a SPRYCEL-kezelés eleget tesz-e a kívánt hatásnak. Amíg Ön vagy gyermeke a SPRYCEL-t alkalmazza, a vérképet rendszeresen fogják ellenőrizni.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert egy évesnél fiatalabb gyermeknek.

A SPRYCEL-t alkalmazó gyermekeknél szorosan ellenőrizni fogják a csontok növekedését és a fejlődést.

Egyéb gyógyszerek és a SPRYCEL

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A SPRYCEL főként a májban alakul át. Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a SPRYCEL hatását, ha ezeket együtt alkalmazzák.

Az alábbi gyógyszerek nem alkalmazhatók együtt a SPRYCEL-lel:

- ketokonazol, itraconazol – ezek **gombaellenes gyógyszerek**;
- eritromicin, klaritromicin, telitromicin – ezek **antibiotikumok**;
- ritonavir – ez egy **vírus elleni gyógyszer**;
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál – ezek **epilepszia** kezelésére szolgálnak;
- rifampicin – ez **tuberkulózis** kezelésére szolgál;
- famotidin, omeprazol – ezek a **gyomorsav termelődését gátló** gyógyszerek;
- közönséges orbáncfű – egy vény nélkül kapható gyógynövénykészítmény, amelyet **depresszió** és egyéb állapotok kezelésére alkalmaznak (*Hypericum perforatum* néven is ismert).

Ne vegyen be gyomorsav-közömbösítő gyógyszereket (**savlekötőket**, mint például alumínium-hidroxid vagy magnézium-hidroxid) **a SPRYCEL bevitelét megelőző 2 órán belül vagy a bevitelt követő 2 órán belül.**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vérhígító** vagy **vérrögzépződést megelőző gyógyszereket** szed.

A SPRYCEL egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne vegye be a SPRYCEL-t grépfrúttal vagy grépfrútlével.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, **azonnal beszéljen kezelőorvosával. A SPRYCEL nem alkalmazható terhesség alatt**, csak nagyon indokolt esetben. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti SPRYCEL-kezelés kockázatát.

Férfiaknak és nőknek egyaránt hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a SPRYCEL-kezelés ideje alatt.

Amennyiben szoptat, tájékoztassa erről kezelőorvosát. A SPRYCEL alkalmazása alatt a szoptatást abba kell hagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Különös gonddal ügyeljen gépjármű vezetésekör vagy gépek kezelésekor, ha mellékhatásként szédülést vagy homályos látást tapasztal.

A SPRYCEL szacharózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

A felsőleges szuszpenzió milliliterenként 0,29 g szacharózt tartalmaz. Ezt diabetes mellitusban szenvedő betegeknél figyelembe kell venni. Fogkárosodást okozhat.

A SPRYCEL nátriumot tartalmaz

A SPRYCEL felsőleges szuszpenzió milliliterenként 2,1 mg nátriumot (a konyhasó fő alkotórésze) tartalmaz. A felsőleges szuszpenzió 16 ml-es maximális napi adagjával számítva ez megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,7%-ának felnőtteknél.

A SPRYCEL benzooesavat és nátrium-benzoátot tartalmaz

A SPRYCEL 0,25 mg benzooesavat és 0,25 mg nátrium-benzoátot tartalmaz a felsőleges szuszpenzióban milliliterenként.

A benzooesav/benzoátsó fokozhatja a sárgaságot (a szemfehérje és a bőr sárgás elszíneződése) újszülötteknél (4 hetes kor alatt).

A SPRYCEL benzil-alkoholt tartalmaz

A SPRYCEL felsőleges szuszpenzió minden millilitere 0,017 mg benzil-alkoholt tartalmaz.

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A SPRYCEL alkalmazása terhesség alatt nem javasolt. Ha Ön terhes vagy szoptat, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a szervezetében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett metabolikus acidózis).

Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát, ha máj- vagy vesebetegségben szenved. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett metabolikus acidózis).

A SPRYCEL kén-dioxidot tartalmaz (E220)

Ritkán súlyos túlérzékenységi reakciókat és hörgőgörcsöt okozhat.

3. Hogyan kell alkalmazni a SPRYCEL-t?

A SPRYCEL-t kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a leukémia kezelésében. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A SPRYCEL felsőleges szuszpenziót naponta egyszer kell bevenni. Kezelőorvosa a testtömeg alapján fogja meghatározni a megfelelő adagot. A SPRYCEL kezdő adagját a testtömeg alapján számítják ki, az alábbiak szerint:

Testtömeg (kg)	Napi adag, ml (mg)
5 – kevesebb mint 10 kg	4 ml (40 mg)
10 – kevesebb mint 20 kg	6 ml (60 mg)
20 – kevesebb mint 30 kg	9 ml (90 mg)
30 – kevesebb mint 45 kg	10,5 ml (105 mg)
legalább 45 kg	12 ml (120 mg)

A SPRYCEL elérhető tablettá formájában is, felnőtteknél, valamint 1 éves és idősebb, illetve 10 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra. A 10 kg-nál kisebb testtömegű, és azon betegeknél, akik nem tudják a tablettát lenyelni, a por felsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformát kell alkalmazni. Abban az esetben, amikor az egyik gyógyszerformáról a másikra térnek át (például tablettá és por felsőleges szuszpenzióhoz), adagmódosítás fordulhat elő, ezért ne

térjen át az egyik gyógyszerformáról a másikra. Kezelőorvosa az Ön testtömege, a mellékhatások és a kezelésre adott válasz alapján fogja meghatározni a megfelelő adagot.

Nincs a SPRYCEL-re vonatkozó adagolási ajánlás 1 évesnél fiatalabb gyermekek esetén.

Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa nagyobb vagy kisebb adagot is rendelhet vagy éppen szüneteltetheti a kezelést egy rövid időre.

Hogyan kell alkalmazni a SPRYCEL-t?

A gyógyszertárban a kiadás előtt gyógyszerésze vagy egy arra képzett egészségügyi szakember fogja feloldani a SPRYCEL belsőleges szuszpenzióhoz való port a SPRYCEL belsőleges szuszpenzió elkészítéséhez.

A SPRYCEL-t mindennap azonos időben alkalmazza. A SPRYCEL étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. A SPRYCEL belsőleges szuszpenzió összekeverhető tejjel, joghurttal, almával vagy almaszósszal.

A SPRYCEL belsőleges szuszpenzió adagjának beadására vonatkozó információkat lásd az „A betegnek történő beadásra vonatkozó utasítások” részben.

Különleges kezelési utasítások a SPRYCEL alkalmazásakor

A SPRYCEL alkalmazásakor a betegen kívül más személyeknek kesztyűt kell viselnie.

A terhes vagy szoptató nőknek kerülniük kell a SPRYCEL belsőleges szuszpenzióhoz való porral történő érintkezést.

Mennyi ideig kell alkalmazni a SPRYCEL-t?

A SPRYCEL-t naponta alkalmazza mindaddig, amíg kezelőorvosa le nem állítja a kezelést. A SPRYCEL-t mindenképpen addig alkalmazza, ameddig az orvos a kezelést előírta.

Ha az előírtnál több SPRYCEL-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több SPRYCEL-t vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a SPRYCEL-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A soron következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbiak mindegyike súlyos mellékhatások jele lehet:

- ha mellkasi fájdalom, légzési nehézség, köhögés jelentkezik vagy elájul;
- ha **váratlan vérzést vagy véraláfutást** észlel anélkül, hogy megsérült volna;
- ha vért lát a hányadékban, a székletben, vagy a vizeletben, illetve ha fekete a széklete;
- ha **fertőzés jeleit** észleli, mint például láz, jelentős hidegrázás;
- ha láz, a száj fájdalmas elváltozásai és torokgyulladás, a bőr és/vagy a nyálkahártya felhólyagosodása vagy hámlása jelentkeznek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- **Fertőzések** (beleértve a baktérium, vírus és gomba okozta fertőzéseket),

- **Szív és tüdő:** légszomj,
- **Emésztőrendszeri problémák:** hasmenés, hányás vagy hányinger,
- **Bőr, haj, szem, általános tünetek:** bőrkiütés, láz, az arc, a kéz és a lábfej duzzanata, fejfájás, fáradtság vagy gyengeségérzés, vérzés,
- **Fájdalom:** izomfájdalom (a kezelés alatt vagy annak befejezése után), hasi fájdalom,
- **A vizsgálatok során észlelhető:** alacsony vérlemezkeszám, alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia), vérszegénység (anémia), tüdő körüli folyadékgyülem.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Fertőzések:** tüdőgyulladás, herpeszvírus-fertőzés (beleértve a citomegalovírust [CMV] is), felső légúti fertőzés, a vér vagy a szövetek súlyos fertőzése (beleértve a halálos kimenetellel járó, nem gyakori eseteket is),
- **Szív és tüdő:** szívdobogásérzés, szabálytalan szívverés, pangásos szívelégtelenség, gyenge szívizomzat, magas vérnyomás, emelkedett vérnyomás a tüdőben, köhögés,
- **Emésztőrendszeri problémák:** étvágyzavar, ízérzészavar, a has puffadása, vastagbélgyulladás, székrekedés, gyomorégés, szájfekélyek, testsúlynövekedés, testsúlycsökkenés, gyomorhurut,
- **Bőr, haj, szem, általános tünetek:** a bőr bizsergése, viszketés, száraz bőr, akne, bőrgyulladás, folyamatos fülzúgás, hajhullás, túlzott izzadás, rendellenes látás (beleértve a homályos látást és a látászavart), száraz szem, véraláfutás, depresszió, álmatlanság, kipirulás, szédülés, véraláfutás, étvágytalanság, aluszékonyság, a test egészére kiterjedő vizenyő (ödéma),
- **Fájdalom:** ízületi fájdalom, izomgyengeség, mellkasi fájdalom, fájdalom a kéz és a lábfej tájékán, hidegrázás, izommerevség és ízületi merevség, izomgörcs,
- **A vizsgálatok során észlelhető:** szív körüli folyadékgyülem, folyadék a tüdőben, szabálytalan szívritmus (aritmia), lázzal járó fehérvérsejtszám-csökkenés (lázás neutropénia), emésztőrendszeri vérzés, magas húgysavszint a vérben.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Szív és tüdő:** szívroham (beleértve a halálos kimenetelűt is), a szívburok gyulladása, szabálytalan szívverés, a szív vérellátási zavara miatt kialakuló mellkasi fájdalom (angina), alacsony vérnyomás, légúti szűkület, amely légzési nehézséget okozhat, asztma, emelkedett vérnyomás a tüdők verőereiben (tüdőartériák),
- **Emésztőrendszeri problémák:** hasnyálmirigy-gyulladás, peptikus fekély, nyelőcsőgyulladás, a has puffadása, a végbélnyílást borító bőr berepedése, nyelési nehézség, epehólyag-gyulladás, az epeutak elzáródása, gastroözoefágális refluxbetegség (egy olyan betegség, ahol a sav és egyéb gyomortartalom visszajut a nyelőcsőbe),
- **Bőr, haj, szem, általános tünetek:** allergiás reakció, beleértve a bőrön lévő érzékeny, vörös duzzanatokat (eritéma nodózum), szorongás, zavartság, hangulatingadozás, csökkent nemi vágy, ájulás, remegés, a szem kipirulást vagy fájdalmat okozó gyulladása, egy bőrbetegség, amit nyomásérzékeny, vörös, jól körülhatárolt foltok jellemeznek, hirtelen kialakuló lázzal és emelkedett fehérvérsejtszámmal (neutrofíliás dermatózis), halláscsökkenés, fényérzékenység, látásromlás, fokozott könnyezés, a bőrszín megváltozása, a bőr alatt lévő zsírszövet gyulladása, bőrfekély, a bőr felhólyagosodása, köröm-rendellenesség, hajelváltozás, kéz-láb szindróma, veseelégtelenség, gyakori vizelet, a férfi emlő megnagyobbodása, menstruációs zavar, általános gyengeség és diszkomfort, csökkent pajzsmirigyműködés, az egyensúly elvesztése járás közben, csontelhalás (a csont csökkent vérellátása következtében kialakuló betegség, ami csontvesztéshez vezet, és a csont elhalását okozhatja), ízületi gyulladás, a bőr duzzanata bárhol a testen,
- **Fájdalom:** vénagyulladás, ami bőrpírt, nyomásérzékenységet és duzzanatot okozhat, íngyulladás,
- **Agy:** memóriavesztés,
- **A vizsgálatok során észlelhető:** kóros vérvizsgálati eredmények és esetleg vesekárosodás, amit a pusztuló daganat anyagcseretermékei idéznek elő (tumorlízis-szindróma), alacsony albuminszint a vérben, a limfociták (a fehérvérsejtek egy típusa) alacsony száma a vérben, magas koleszterinszint a vérben, duzzadt nyirokcsomók, agyvérzés, a szív elektromos tevékenységében kialakuló rendellenességek, a szív megnagyobbodása, májgyulladás, fehérje a vizeletben, emelkedett kreatin-foszfokinázszint (CPK; egy enzim, ami elsősorban a szívben, az agyban és a vázizmokban található), emelkedett troponinszint (egy enzim, ami elsősorban a

szívben és a vázizmokban található), emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint (egy enzim, ami főként a májban található), tejszerű folyadék megjelenése a tüdő körül (kilotorax).

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Szív és tüdő:** a szív jobb kamrájának megnagyobbodása, szívizomgyulladás, a szívizomzat vérkeringési zavarából eredő állapotok összessége (akut koronária szindróma), szívleállás (megszűnik a vér kiáramlása a szívből), szívkoszorúér-betegség, a szívet és a tüdőt borító szövet gyulladása, vérrögződés, vérrög a tüdőben,
- **Emésztőrendszeri problémák:** létfontosságú tápanyagok – például fehérjék – vesztese a tápcsatornán keresztül, bélelzáródás, végbélsipoly (a végbélnyílásból a végbélnyílás körüli bőrre vezető kóros kivezető nyílás), a vesekárosodás, cukorbetegség,
- **Bőr, haj, szem, általános tünetek:** görcsroham, látóideg-gyulladás, ami teljes vagy részleges látásvesztést okozhat, a bőr kékes-lilás márványozottsága, kórosan fokozott pajzsmirigyműködés, a pajzsmirigy gyulladása, ataxia (egy olyan betegség, ami az összerendezett izomműködés hiányával jár), járászavar, vetélés, a bőrben lévő erek gyulladása, a bőr fibrózisa (kötőszövet felszaporodása a bőrben),
- **Agy:** agyi érkatasztrófa (sztrók), a véráramlás csökkenése okozta, átmeneti idegrendszeri működészavar, arcidegbénulás, elbutulás,
- **Immunrendszer:** súlyos allergiás reakció,
- **Csont- és izomrendszer, kötőszövet:** az ízületeket alkotó kerek csontvégek (epifízisek) késői záródása, lassabb vagy megkésett növekedés.

Egyéb mellékhatások, amelyekről nem ismert gyakorisággal számoltak be (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- tüdőgyulladás,
- vérzés a gyomorban vagy a bélben, ami halált okozhat,
- a hepatitisz-B-fertőzés (egy májfertőzés) kiújulása (reaktiválódás), ha Önnek korábban hepatitisz-B-fertőzése volt,
- lázzal, a bőr felhólyagosodásával, a nyálkahártyák kifeléyesedésével járó reakció,
- tünetekkel járó vesebetegség, beleértve az ödémát és a kóros laboratóriumi vizsgálati eredményeket, mint például fehérje a vizeletben és a vér alacsony fehérjeszintje,
- a vérerek károsodása, más néven a trombotikus mikroangiopátia (TMA), többek között csökkent vörösvértestszám, csökkent vérlemezkeszám, és vérrögök képződése.

Ezeknek a mellékhatásoknak a többségét kezelőorvosa figyelemmel kíséri az Ön kezelése során.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, **tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.** Ez a beteg-tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a SPRYCEL-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén, a buboréksomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.:/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Por

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Feloldás után

Hűtőszekrényben (2 °C—8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! 60 nappal a feloldás után a fel nem használt szuszpenziót ki kell dobni.

Az elkészített belsőleges szuszpenzió tejjel, joghurttal, almalével vagy almaszósszal összekeverve legfeljebb 25 °C-on maximum 1 órán át tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a SPRYCEL?

- A készítmény hatóanyaga a dazatinib. Egy tartály por belsőleges szuszpenzióhoz készítmény 990 mg dazatinibet tartalmaz (monohidrát formájában). Feloldást követően: egy tartály 99 ml belsőleges szuszpenziót tartalmaz. A belsőleges szuszpenzió 10 mg dazatinibet tartalmaz milliliterenként (monohidrát formájában).
- Egyéb összetevők: szacharóz, karmellóz-nátrium, szimetikon emulzió (összetétele: szimetikon, polietilén-glikol-szorbitán-trisztearát, polietoxilát-sztearát, gliceridek, metilcellulóz, xantángumi, benzoésav, szorbinsav, kénsav), borkősav, vízmentes trinátrium-citrát, nátrium-benzoát (E211), hidrofób koloid szilícium-dioxid, kevert bogyógyümölcs-ízesítő (ami benzil-alkoholt, kén-dioxidot tartalmaz). (Lásd 2. pont "Tudnivalók a SPRYCEL alkalmazása előtt").

Milyen a SPRYCEL külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A SPRYCEL fehér vagy törtfehér por belsőleges szuszpenzióhoz formában kerül forgalomba, ami a vízzel történő feloldást követően egy fehér vagy sárga színű, nem átlátszó szuszpenziót képez.

Egy darab gyermekbiztos kupakkal ellátott, 120 ml-es, műanyag tartály, amely 33 g belsőleges szuszpenzióhoz való port tartalmaz.

Feloldás után: a tartály 99 ml belsőleges szuszpenziót tartalmaz, melyből 90 ml szolgál az adagolásra és alkalmazásra.

Minden csomagolás tartalmaz továbbá egy, a tartályba nyomható adaptert és egy 12 ml-es adagoló szájfecskendőt egy leforrasztott műanyag zacskóban.

Minden doboz egy tartályt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Ireland

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.emea.europa.eu> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A betegnek történő beadásra vonatkozó utasítások

Ezek az utasítások megmutatják Önnek, hogyan adja be a SPRYCEL belsőleges szuszpenzió egy adagját a betegnek. A gyógyszerésze vagy egy egészségügyi szakember általi feloldást követően a belsőleges szuszpenziót kizárólag a minden egyes csomagban megtalálható adagoló szájfecskendővel szabad beadni. Kezelőorvosa a testtömege és életkora alapján fogja meghatározni a megfelelő adagot. A belsőleges szuszpenzió alkalmazása előtt mindenképpen el kell olvasnia, és meg kell értenie ezeket az utasításokat!

Tudnivalók a gyógyszer alkalmazása előtt

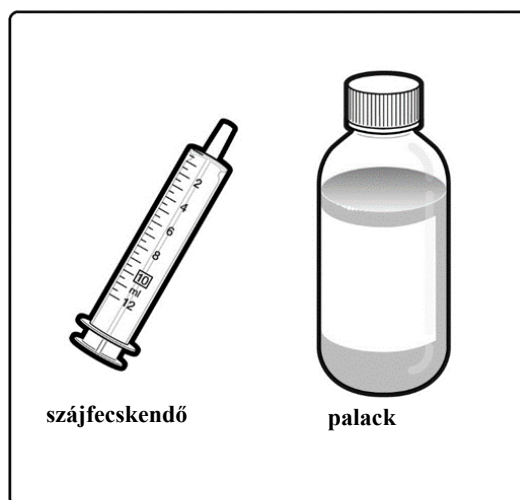
- A SPRYCEL belsőleges szuszpenziót éhgyomorra vagy teli gyomorra is beveheti.
- Minden alkalmazás előtt és után is mosson kezet.
- Az elkészített belsőleges szuszpenziót hűtőszekrényben (2 °C—8 °C) tárolja. Nem fagyasztható!
- Nézze meg a teljes felírt dózist, és határozza meg az Önnek szükséges milliliter (ml) számát.
- Ha a szükséges mennyiség több mint 11 ml, akkor azt 2 adagra kell szétosztani, az alábbiak szerint:

Hogyan kell szétosztani a belsőleges szuszpenzió adagját, ha az több mint 11 ml?

Teljes elrendelt adag (ml)	Első adag (ml)	Második adag (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Mielőtt a betegnek történő beadáshoz előkészíti a SPRYCEL belsőleges szuszpenziót, készítse össze az alábbiakat:

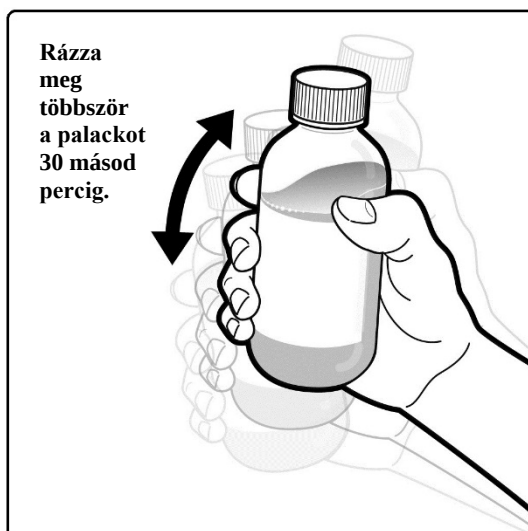
- Papírtörölköző.
- 1 palack SPRYCEL belsőleges szuszpenzió, ami fehér vagy sárga, nem átlátszó szuszpenziót tartalmaz.
- A palack mellé adott, 12 ml-es szájfecskendő.
- Egy kis, vízzel töltött tartály, a fecskendő kiöblítéséhez.



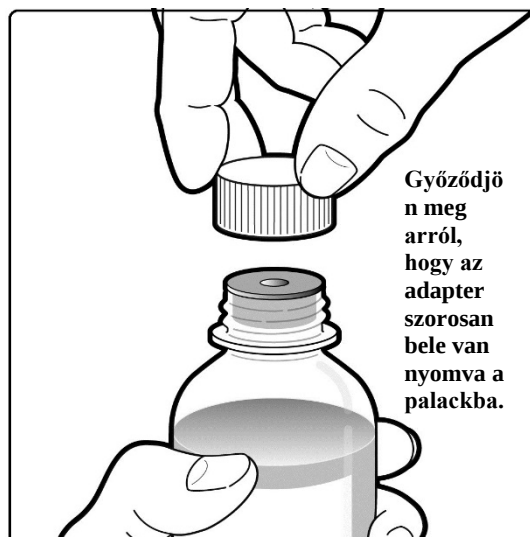
Körültekintően készítse elő a beadáshoz a SPRYCEL belsőleges szuszpenziót, mérje ki az adagot, és töltsen meg a fecskendőt, az alábbiak szerint:

1. 30 másodpercig történő rázással keverje össze a zárt palackban lévő SPRYCEL belsőleges szuszpenziót.

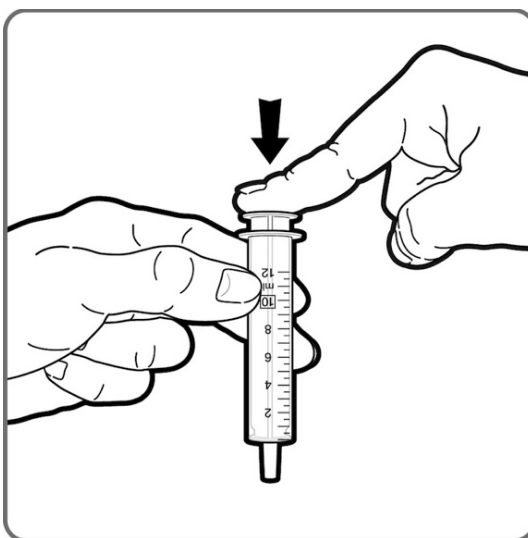
- Minden egyes bevétel előtt jól rázza fel.



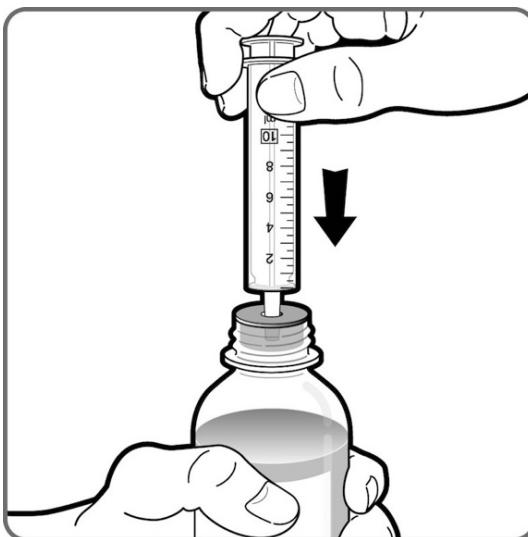
2. Vegye le a kupakot a palackról. Győződjön meg arról, hogy a palackban lévő, a fecskendő behelyezésére szolgáló adapter szorosan bele van nyomva a palackba.



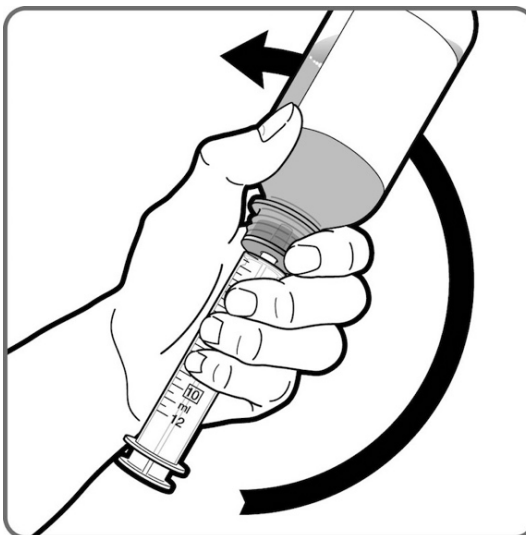
3. Nézze meg a fecskendő oldalán lévő beosztást, így, még mielőtt hozzákezdene, láthatja, mennyit kell beletöltenie. Vegye figyelembe, hogy a fecskendő oldalán lévő jelzések millilitert jelentenek. Keresse meg a kezelőorvosa által felírt adagnak megfelelő jelzést. Minden egyes használat előtt győződjön meg arról, hogy a fecskendő dugattyúja a fecskendő henger aljáig be van nyomva.



4. Miközben a palack álló helyzetben van, helyezze a fecskendő hegyét szorosan a palack adapterbe.

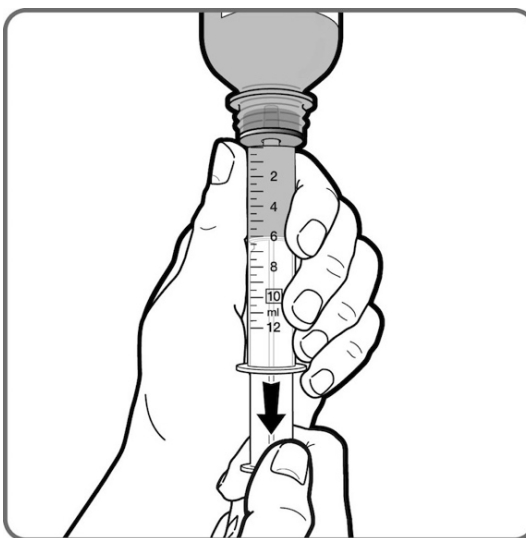


5. A fecskendő hegyét stabilan a palackban tartva fordítsa a palackot és a fecskendőt fejjel lefelé.

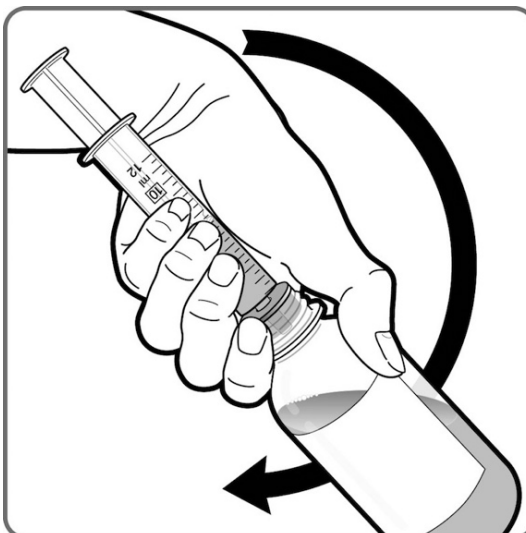


6. A fecskendő dugattyú kihúzásával lassan szívja ki a SPRYCEL belsőleges szuszpenzió felírt mennyiségét, amíg az el nem éri az elrendelt dózisonak megfelelő jelzést.

- Tartsa meg a dugattyút, hogy meggátolja annak mozgását. Előfordulhat vákum, ami visszahúzza a dugattyút a hengerbe.
- Ha nem képes egy palackból feltölteni, használjon egy második palackot, hogy elérje a teljes felírt adagot. Mindenképpen rázza fel a második palackot is az alkalmazás előtt.



7. A fecskendő hegyét stabilan a palackban tartva, fordítsa a palackot és a fecskendőt ismét függőleges helyzetbe.



8. Távolítsa el a fecskendőt a palackból, és vigyázzon, ne nyomja be a dugattyút.



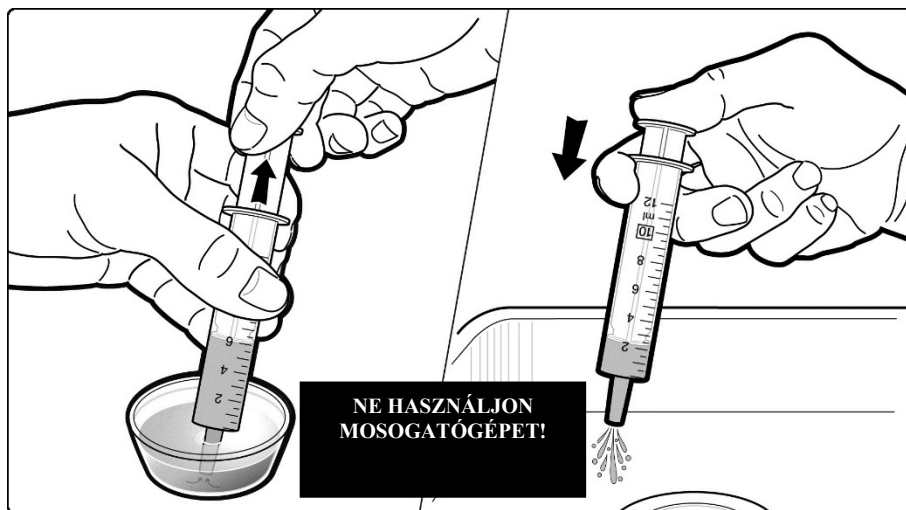
9. A beteg legyen függőleges testhelyzetben, helyezze a fecskendő hegyét a szájába, a szájüreg oldala és a nyelv közé. Lassan nyomja be a dugattyút, amíg a teljes adagot be nem adta.

- Ellenőrizze, hogy a beteg a teljes adagot lenyelte.
- Ha a teljes felírt adaghoz egy második adag is szükséges, ismétlje meg a 3—10. pont közötti lépéseket.
- Tegye vissza a kupakot a palackra, és zárja rá szorosan. Függőleges helyzetben tárolja.

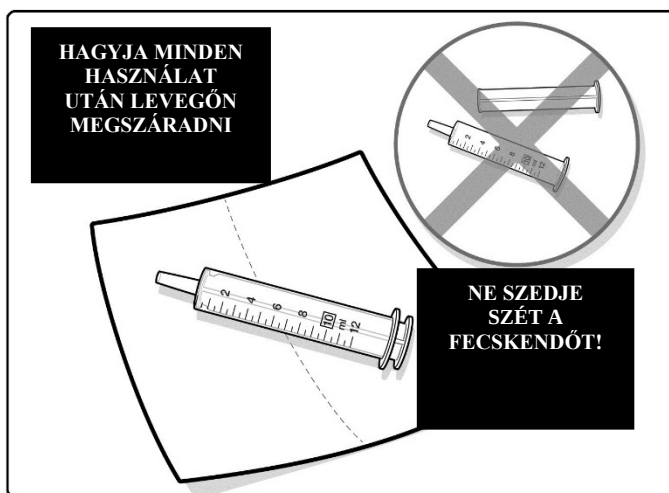


10. Használat után mindig mossa le vízzel a fecskendő belsejét és külsejét, és hagyja a levegőn megszáradni, hogy a következő nap ismét használhassa.

- **Ne használjon mosogatógépet!**
- **Ne szedje szét a fecskendőt, nehogy károsodjon!**



11. Olvassa el a betegtájékoztatóban (lásd 5. pont „Hogyan kell a SPRYCEL-t tárolni?“) a fel nem használt gyógyszer, a fecskendő és a palack megsemmisítésére vonatkozó utasításokat.



Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy hogyan készítse el vagy adja be a SPRYCEL belsőleges szuszpenzió egy adagját, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Utasítás a por belsőleges szuszpenzióhoz való feloldására

A SPRYCEL belsőleges szuszpenzióhoz való port az alábbiak szerint kell feloldani:

Megjegyzés: Ha Önnek egynél több palack tartalmát kell feloldania, előbb fejezze be az egyiket, és csak utána kezdjen a másik feloldásához.

A feloldás elkezdése előtt mosson kezet. Az eljárást egy tiszta felületen kell végezni.

- 1. lépés:** A por fellazítása érdekében ütögesse meg a palackok alját (melynek tartalma 33 g SPRYCEL por belsőleges szuszpenzióhoz). Távolítsa el a gyermekbiztonsági-záras kupakot és a fedőfóliát. Öntsön a palackba egyszerre 77,0 ml tisztított vizet, és zárja le szorosan a kupakkal.
- 2. lépés:** Azonnal fordítsa fel a palackot és rázza fel alaposan, legalább 60 másodpercig, hogy egynemű szuszpenziót kapjon. Ha még látható csomók vannak benne, addig folytassa a rázogatót, amíg azok eltűnnek. Az ezen a módon történő feloldás 90 ml (kinyerhető térfogat) 10 mg/ml-es SPRYCEL belsőleges szuszpenziót eredményez.
- 3. lépés:** Vegye le a kupakot, helyezze a palack nyakába a palackba nyomható adaptert, és zárja le szorosan a palackot a gyermekbiztonsági-záras kupakkal.
- 4. lépés:** Írja rá a palack címkéjére az elkészített belsőleges szuszpenzió lejárati idejét (az elkészített belsőleges szuszpenzió lejárati ideje a feloldás napjától számított 60 nap).
- 5. lépés:** Adja ki a betegnek vagy a gondozójának a palackot, a belehelyezett, palackba nyomható adapterrel, a Betegtájékoztatóval és az adagoló szájfecskendővel együtt, az eredeti kartondobozban. Emlékeztesse a beteget vagy a gondozóját, hogy a palackot alkalmazás előtt mindig alaposan fel kell rázni.