

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SPRYCEL 20 mg plėvele dengtos tabletės
SPRYCEL 50 mg plėvele dengtos tabletės
SPRYCEL 70 mg plėvele dengtos tabletės
SPRYCEL 80 mg plėvele dengtos tabletės
SPRYCEL 100 mg plėvele dengtos tabletės
SPRYCEL 140 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

SPRYCEL 20 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 27 mg laktozės monohidrato.

SPRYCEL 50 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 67,5 mg laktozės monohidrato.

SPRYCEL 70 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 70 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 94,5 mg laktozės monohidrato.

SPRYCEL 80 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 108 mg laktozės monohidrato.

SPRYCEL 100 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 135,0 mg laktozės monohidrato.

SPRYCEL 140 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 140 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 189 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

SPRYCEL 20 mg plėvele dengtos tabletės

Balta arba balkšva, abipus išgaubta, apvali plėvele dengta tabletė. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS“, kitoje - „527“.

SPRYCEL 50 mg plėvele dengtos tabletės

Balta arba balkšva, abipus išgaubta, ovali plėvele dengta tabletė. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS“, kitoje - „528“.

SPRYCEL 70 mg plėvele dengtos tabletės

Balta arba balkšva, abipus išgaubta, apvali plėvele dengta tabletė. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS“, kitoje - „524“.

SPRYCEL 80 mg plėvele dengtos tabletės

Balta arba balkšva, abipus išgaubta, trikampė plėvele dengta tabletė. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS 80“, kitoje - „855“.

SPRYCEL 100 mg plėvele dengtos tabletės

Balta arba balkšva, abipus išgaubta, ovali plėvele dengta tabletė. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS 100“, kitoje - „852“.

SPRYCEL 140 mg plėvele dengtos tabletės

Balta arba balkšva, abipus išgaubta, apvali plėvele dengta tabletė. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS 140“, kitoje - „857“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

SPRYCEL skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems:

- naujai diagnozuotos Filadelfijos chromosomai teigiamos (Ph+) lėtinės mieloidinės leukemijos (LML) lėtine faze;
- LML lėtine, akceleracijos ar blastų faze, jei liga buvo atspari ankstesniam gydymui (įskaitant gydymą imatinibu) arba pacientas jo netoleravo;
- Ph+ ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) ar limfoidinių blastų LML, jei liga buvo atspari ankstesniam gydymui arba pacientas jo netoleravo.

SPRYCEL skiriamas gydyti vaikams, sergantiems:

- sergantiems naujai diagnozuota Ph+ LML lėtine faze (Ph+ LML LF) arba Ph+ LML LF pasireiškus atsparumui ankstesniam gydymui, kurio sudėtyje buvo imatinibas, ar jo netoleravimui.
- naujai diagnozuota Ph+ ŪLL kartu su chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis leukemijos diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiems

Rekomenduojama pradinė dozė lėtinės fazės LML gydyti – 100 mg dazatinibo 1 kartą per parą.

Rekomenduojama pradinė dozė akceleracijos, mieloidinių ar limfoidinių blastų (progresavusios) fazės LML ar Ph+ ŪLL gydyti – 140 mg 1 kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija (Ph+ LML LF ir Ph+ ŪLL)

Vaikams ir paaugliams dozuojama pagal kūno svorį (žr. 1 lentelę). Dazatinibas (SPRYCEL plėvele dengtos tabletės arba SPRYCEL milteliai geriamai suspensijai) vartojamas per burną 1 kartą per parą (žr. SPRYCEL miltelių geriamai suspensijai preparato charakteristikų santrauką). Dozę reikia

perskaičiuoti kas 3 mėn. arba prireikus dažniau atsižvelgiant į kūno svorio kitimą. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 10 kg, tabletės nerekomenduojamos, jiems reikia skirti miltelių geriamai suspensijai. Didinti arba mažinti dozę rekomenduojama atsižvelgiant į individualų paciento atsaką ir toleravimą. SPRYCEL vartojimo jaunesniems kaip 1 metų vaikams patirties nėra.

SPRYCEL plėvele dengtos tabletės ir SPRYCEL milteliai geriamai suspensijai nėra biologiškai ekvivalentiški. Jeigu pacientas gali nuryti tabletę ir nori SPRYCEL miltelius geriamai suspensijai pakeisti SPRYCEL tabletėmis arba tabletės – geriamąją suspensiją, tai tą galima padaryti laikantis atitinkamos farmacinės formos dozavimo rekomendacijų.

Rekomenduojama SPRYCEL tablečių pradinė paros dozė vaikams pateikiama 1 lentelėje.

1 lentelė. SPRYCEL tablečių dozavimas vaikams, sergantiems Ph+ LML LF arba Ph+ ŪLL

Kūno svoris (kg) ^a	Paros dozė (mg)
Nuo 10 iki < 20 kg	40 mg
Nuo 20 iki < 30 kg	60 mg
Nuo 30 iki < 45 kg	70 mg
≥ 45 kg	100 mg

^a Tabletės nerekomenduojamos pacientams, sveriantiems mažiau kaip 10 kg (jiems reikia skirti miltelių geriamai suspensijai)

Gydymo trukmė

Suaugusiųjų, sirgusių Ph+LML LF, akceleruotos, mieloidinių arba limfoidinių blastų (progresavusios) fazės LML arba Ph+ ŪLL ir vaikų, sirgusių Ph+ lėtinės fazės LML, klinikinių tyrimų metu SPRYCEL buvo vartojamas iki ligos progresavimo arba vaistinio preparato netoleravimo nustatymo. Kokias pasekmes ilgalaikėms ligos išėjimams sukelia gydymo nutraukimas pasiekus citogenetinį arba molekulinį atsaką (įskaitant visišką citogenetinį atsaką [CCyR, angl. *complete cytogenetic response*], didįjį molekulinį atsaką [MMR, angl. *major molecular response*] ir MR4.5), neiširta.

Vaikų, sirgusių Ph+ ŪLL, klinikinių tyrimų metu SPRYCEL buvo nepertraukiamai vartojamas iki 2 metų greta kartojamų pagrindinės chemoterapijos kursų. Pacientai, kuriems vėliau buvo persodinta kamieninių ląstelių, galėjo vartoti SPRYCEL dar vienerius metus po transplantacijos.

Kad būtų galima dozuoti kaip rekomenduojama, tiekiamos SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ir 140 mg plėvele dengtos tabletės bei milteliai geriamai suspensijai (paruošus vartoti susidaro 10 mg/ml koncentracija). Dozę didinti ar mažinti rekomenduojama atsižvelgiant į organizmo atsaką ir vaistinio preparato toleravimą.

Dozės didinimas

Klinikinių tyrimų su LML ir Ph+ ŪLL sergančiais suaugusiais pacientais metu vartojant rekomenduojamą pradinę dozę nepasireiškusių hematologiniam ar citogenetiniam atsakui, sergantiems lėtinės fazės LML buvo leidžiama didinti dozę iki 140 mg 1 kartą per parą, o sergantiems progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL – iki 180 mg 1 kartą per parą.

2 lentelėje pateikiama dozės didinimo tvarka, kurią galiojančios gydymo metodikos rekomenduoja Ph+ LML LF sergantiems vaikams, toleruojantiems gydymą, bet per rekomenduojamą laiką nepasiekusiems hematologinio, citogenetinio ir molekulinio atsako.

2 lentelė. Dozės didinimas vaikams, sergantiems Ph+ LML LF

	Dozė (didžiausia paros dozė)	
	Pradinė dozė	Didinimas
Tabletės	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Vaikams, sergantiems Ph+ ŪLL, dozės didinti nerekomenduojama, kadangi jiems SPRYCEL skiriama kartu su chemoterapija.

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Kaulų čiulpų slopinimas

Klinikinių tyrimų metu susilpnėjus kaulų čiulpų funkcijai, būdavo mažinama vaistinio preparato dozė arba laikinai ar visam laikui nutraukiamas jo vartojimas. Prireikus būdavo perpilama trombocitų ir eritrocitų. Kaulų čiulpų funkcijai nesinormalizuojant būdavo skiriamas hemopoezinis augimo faktorius.

Dozės koregavimo suaugusiesiems rekomendacijos apibendrintos 3 lentelėje, o Ph+ LML LF sergantiems vaikams – 4 lentelėje. Rekomendacijos Ph+ ŪLL sergantiems vaikams, kuriems kartu taikoma chemoterapija, pateikiamos atskirame paragrafe po šių lentelių.

3 lentelė. Dozės koregavimas dėl neutropenijos ir trombocitopenijos suaugusiesiems

LML suaugusiesiems lėtinė fazė (pradinė dozė – 100 mg 1 kartą per parą)	ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1 Nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol ANS* pasieks $\geq 1 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Vėliau gydymą tęsti tokia pačia doze kaip pirmoji pradinė. 3 Jei trombocitų < 25 x 10⁹/l ir (arba) ANS pakartotinai < 0,5 x 10⁹/l ilgiau kaip 7 dienas, pakartoti pirmą žingsnį ir po antrojo epizodo gydymą tęsti mažesne doze (80 mg 1 kartą per parą). Po trečiojo epizodo naujai diagnozuotos ligos gydymą tęsti dar mažesne doze (50 mg 1 kartą per parą), o jei liga buvo atspari ankstesniam gydymui (įskaitant gydymą imatinibo mesilatu) arba pacientas jo netoleravo – vartojimą nutraukti.
LML akceleracijos ir blastų fazė bei Ph+ ŪLL suaugusiesiems (pradinė dozė – 140 mg 1 kartą per parą)	ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l ir (arba) trombocitų < 10 x 10 ⁹ /l	1 Iširti, ar citopenija susijusi su leukemija (kaulų čiulpų aspiracija arba biopsija). 2 Jei citopenija nesusijusi su leukemija, nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol ANS pasieks $\geq 1 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius $\geq 20 \times 10^9/l$. Vėliau gydymą tęsti tokia pačia doze kaip pirmoji pradinė. 3 Citopenijai atsinaujinus, kartoti pirmąjį žingsnį. Vėliau gydymą tęsti mažesne doze: 100 mg 1 kartą per parą (antras epizodas) arba 80 mg 1 kartą per parą (trečias epizodas). 4 Jei citopenija susijusi su leukemija, svarstytinas dozės didinimas iki 180 mg 1 kartą per parą.

* ANS – absoliutus neutrofilų skaičius.

4 lentelė. Dozės koregavimas dėl neutropenijos ir trombocitopenijos vaikams, sergantiems Ph+ LML LF

	Dozė (didžiausia paros dozė)		
	Pradinė dozė	Vieną kartą sumažinta dozė	Du kartus sumažinta dozė
1. Citopenijai išlikus ilgiau kaip 3 savaites, reikia patikrinti, ar ji susijusi su leukemija (atlikti kaulų čiulpų aspiraciją arba biopsiją).	Tabletės	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol ANS pasidarys $\geq 1 \times 10^9/l$ ir trombocitų $\geq 75 \times 10^9/l$, o vėliau atnaujinti gydymą tokia kaip pradinė arba sumažinta dozė.			*
3. Citopenijai atsinaujinus reikia pakartoti kaulų čiulpų aspiraciją ar biopsiją ir atnaujinti gydymą sumažinta dozė.			

ANS – absoliutus neutrofilų skaičius.

*Mažesnio stiprumo tablečių nėra.

Jeigu vaikui, sergančiam Ph+ LML LF, atsinaujintų ≥ 3 laipsnio neutropenija arba trombocitopenija esant visiškam hematologiniam atsakui (angl. *complete hematologic response, CHR*), SPRYCEL vartojimą reikia laikinai nutraukti, o vėliau galima atnaujinti sumažinta dozė. Prireikus dozė laikinai sumažinama atsižvelgiant į citopeniją (jei ji vidutinio laipsnio) ir ligos reakciją.

Vaikams, sergantiems Ph+ ŪLL, dėl 1-4 laipsnio hematotoksinio poveikio dozės koreguoti nerekomenduojama. Jeigu dėl neutropenijos ir (arba) trombocitopenijos tenka atidėti kitą gydymo kursą daugiau kaip 14 dienų, tai SPRYCEL vartojimą reikia laikinai nutraukti, o pradedant vėlesnį gydymo kursą – vėl atnaujinti ta pačia dozė. Jeigu neutropenija ir (arba) trombocitopenija išlieka, o kitas gydymo kursas atidedamas dar 7 dienoms, tai reikia ištirti kaulų čiulpus (kokią dalį juose sudaro ląstelės ir blastų procentą). Jeigu ląstelės sudaro $< 10\%$, SPRYCEL vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol ANS pasidarys $> 500/\mu L$ ($0,5 \times 10^9/l$), o tuomet galima jį tęsti ta pačia dozė. Galimybę vėl pradėti vartoti SPRYCEL galima svarstyti tada, kai ląstelės sudaro $> 10\%$ kaulų čiulpų.

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

Vartojant dazatinibą pasireiškus vidutinio sunkumo (2 laipsnio) nehematologinei nepageidaujamai reakcijai, šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol nepageidaujama reakcija praeis arba būklė pasidarys tokia kaip iki gydymo. Vėliau po pirmojo nepageidaujamos reakcijos epizodo gydymą reikia tęsti tokia pačia dozė, o po pasikartojusio epizodo – sumažinta dozė. Vartojant dazatinibą pasireiškus sunkiai (3 ar 4 laipsnio) nehematologinei nepageidaujamai reakcijai, šio vaistinio preparato reikia daugiau neskirti, kol ji praeis. Vėliau gydymą galima tęsti, tačiau sumažinus dozę atsižvelgiant į pradinį nepageidaujamos reakcijos sunkumą. Lėtinės fazės LML sergantiems pacientams, kurie vartojo 100 mg 1 kartą per parą, rekomenduojama sumažinti dozę iki 80 mg 1 kartą per parą, o paskui prireikus – iki 50 mg 1 kartą per parą. Progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, kurie vartojo 140 mg 1 kartą per parą, rekomenduojama sumažinti dozę iki 100 mg 1 kartą per parą, o paskui prireikus – iki 50 mg 1 kartą per parą. Jeigu LML LF sergančiam vaikui pasireiškų nehematologinė nepageidaujama reakcija, tai reikia laikytis aukščiau pateiktų dozės mažinimo dėl hematologinių nepageidaujamų reakcijų rekomendacijų. Ph+ ŪLL sergantiems vaikams pasireiškus nehematologinių nepageidaujamų reakcijų, prireikus galima sumažinti dozę vienu laipteliu remiantis aukščiau pateikiamomis dozės mažinimo dėl hematologinių nepageidaujamų reakcijų rekomendacijomis.

Pleuros efuzija

Diagnozavus pleuros efuziją, reikia laikinai nutraukti dazatinibo vartojimą, kol pacientas bus iširtas, išnyks simptomai arba būklė pasidarys tokia kaip iki gydymo. Jeigu per maždaug vieną savaitę paciento būklė nepagerėja, svarstytinas gydymo diuretikais arba (ir) kortikosteroidais tikslingumas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Praėjus pirmajam epizodui, svarstytina galimybė vėl skirti tokią pačią dazatinibo dozę. Praėjus pasikartojusiam epizodui, skiriama vienu lygiu mažesnė dazatinibo dozė. Praėjus sunkiam (3 ar 4 laipsnio) epizodui, esant reikalui gydymą galima tęsti mažesne doze priklausomai nuo nepageidaujamos reakcijos pradinio sunkumo.

Dozės mažinimas kartu vartojant stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių

Būtina vengti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių ir greitfrutų sulčių vartojimo kartu su SPRYCEL (žr. 4.5 skyrių). Jei galima, pasirenkamas kitas vaistinis preparatas, kuris fermentų neslopina arba slopina juos minimaliai. Jeigu SPRYCEL tenka vartoti kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti poreikį sumažinti dozę:

- pacientams, kasdien vartojantiems vieną SPRYCEL 140 mg tabletę – iki 40 mg per parą;
- pacientams, kasdien vartojantiems vieną SPRYCEL 100 mg tabletę – iki 20 mg per parą;
- pacientams, kasdien vartojantiems vieną SPRYCEL 70 mg tabletę – iki 20 mg per parą;

Jeigu pacientas vartoja 40 mg arba 60 mg SPRYCEL per parą, būtina įvertinti poreikį laikinai (gydymo CYP3A4 inhibitoriumi laikotarpiui) nutraukti SPRYCEL vartojimą arba sumažinti jo dozę pakeičiant tabletes milteliais geriamajai suspensijai (žr. SPRYCEL miltelių geriamajai suspensijai Preparato charakteristikų santrauką). Baigus vartoti CYP3A4 inhibitorių, reikia palaukti maždaug savaitę, kol pasibaigs fermentų slopinimas, ir tik tada vėl pradėti vartoti SPRYCEL.

Šios sumažintos SPRYCEL dozės apskaičiuotos taip, kad plotas po kreive (AUC) būtų tokiose ribose kaip CYP3A4 inhibitorių nevartojant. Vis dėlto klinikinių tokio dozės koregavimo pacientams, kartu vartojantiems stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių, duomenų nėra. Jei pacientas netoleruoja sumažintos SPRYCEL dozės, tai reikia nutraukti gydymą CYP3A4 inhibitoriumi arba gydymo juo laikotarpiu nevartoti SPRYCEL. Baigus vartoti CYP3A4 inhibitorių, reikia palaukti maždaug savaitę, kol pasibaigs fermentų slopinimas, ir tik tada padidinti SPRYCEL dozę.

Ypatingos pacientų populiacijos

Senyvi pacientai

Kliniškai reikšmingų su amžiumi susijusių farmakokinetikos skirtumų senyvų pacientų organizme nenustatyta. Specialių dozavimo rekomendacijų jiems nereikia.

Kepenų nepakankamumas

Lengvo, vidutinio ar sunkaus laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams galima vartoti rekomenduojamą pradinę dozę. Vis dėlto pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, SPRYCEL skiriama atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų nepakankamumas

SPRYCEL klinikinių tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, neatlikta: į naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurių serume kreatinino koncentracija daugiau kaip 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą, o į lėtinės fazės LML, kai liga buvo atspari ankstesniam gydymui imatinibu arba pacientas jo netoleravo, tyrimus – pacientai, kurių serume kreatinino koncentracija daugiau kaip 1,5 karto viršijo viršutinę normos ribą. Dazatinibo ir jo metabolitų inkstų klirensas sudaro mažiau kaip 4 %, todėl inkstų nepakankamumas bendro organizmo klirensa sumažėjimo neturėtų sukelti.

Vartojimo metodas

SPRYCEL reikia vartoti per burną.

Plėvele dengtų tablečių negalima traiškyti, skaldyti ar kramtyti, kad būtų išgerta tiksli dozė ir mažesnė kontakto su oda rizika, jas (reikia nuryti nepažeistas). Plėvele dengtų tablečių negalima disperguoti, kadangi tuomet ekspozicija būtų mažesnė negu jas nurijus nepažeistas. SPRYCEL milteliai geriamajai

suspensijai taip pat tinka Ph+ LML LF ir Ph+ ŪLL sergantiems vaikams bei LML LF sergantiems suaugusiesiems, kurie negali nuryti tablečių.

SPRYCEL galima vartoti valgant arba kitu laiku, visada ryte arba visada vakare (žr. 5.2 skyrių).

SPRYCEL negalima vartoti kartu su greipfrutais arba jų sultimis (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kliniškai reikšminga sąveika

Dazatinibas yra citochromo P450 (CYP) 3A4 substratas ir inhibitorius, todėl galima jo sąveika su kartu vartojamais vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A4, arba kurie keičia šio fermento aktyvumą (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su dazatinibu vartojant vaistinių preparatų ar kitų medžiagų, galinčių slopinti CYP3A4 (pvz., ketokonazolą, itraconazolą, eritromiciną, klaritromiciną, ritonavirą, telitromiciną, greipfrutų sulčių), gali padidėti dazatinibo ekspozicija. Dėl to vaistinių preparatų, kurie stipriai slopina CYP3A4, kartu su dazatinibu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie indukuoja CYP3A4 (pvz., deksametazoną, fenitoiną, karbamazepiną, rifampiciną, fenobarbitalį ar augalinius preparatus, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum*, taip pat vadinamo jonažolė), gali gerokai sumažėti dazatinibo ekspozicija ir padidėti vaistinio preparato neveiksmingumo pavojus. Dėl to vartojimui kartu su dazatinibu reikia parinkti tokius kitus vaistinius preparatus, kurių tikimybė indukuoti CYP3A4 yra mažesnė (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant dazatinibą, gali padidėti CYP3A4 substratų ekspozicija. Dėl to kartu su CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas siauras (pvz., astemizolą, terfenadiną, cisapridą, pimozidą, chinidiną, bepridilį ar skalsių alkaloidais – ergotaminą ar dihidroergotaminą), dazatinibo skiriama atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant histamino-2 (H₂) antagonistą (pvz., famotidiną), protonų siurblio inhibitorių (pvz., omeprazolą), aliuminio hidroksidą arba magnio hidroksidą, gali sumažėti dazatinibo ekspozicija. Dėl to H₂ antagonistų ir protonų siurblio inhibitorių kartu su šiuo vaistiniu preparatu vartoti nerekomenduojama, o aliuminio hidroksido ir magnio hidroksido preparatų negalima gerti 2 val. iki dazatinibo vartojimo ir 2 val. po jo (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos pacientų populiacijos

Remiantis vienkartinės dozės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, lengvo, vidutinio ar sunkaus laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams galima vartoti rekomenduojamą pradinę dozę (žr. 5.2 skyrių). Dėl klinikinio tyrimo apribojimų kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams skiriant dazatinibo rekomenduojamos atsargumo priemonės.

Svarbios nepageidaujamos reakcijos

Kaulų čiulpy slopinimas

Vartojant dazatinibą, pasireiškia anemija, neutropenija ir trombocitopenija (progresavusia LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams anksčiau ir dažniau negu sergantiems lėtine LML faze). Progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL sergantiems suaugusiesiems taikant monoterapiją dazatinibu, visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kas savaitę pirmuosius 2 mėn., o vėliau kas mėnesį ir pagal klinikinį poreikį. Lėtinės fazės LML sergantiems suaugusiesiems ir vaikams visų kraujo ląstelių skaičių pirmąsias 12 savaičių reikia tirti kas 2 savaites, o paskui – kas 3 mėn. ir pagal klinikinį poreikį. Ph+ ŪLL sergantiems vaikams, gydymams dazatinibo ir chemoterapijos deriniu, visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti prieš kiekvieną chemoterapijos kursą ir pagal klinikinį poreikį. Konsoliduojamosios chemoterapijos kursų metu visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kas 2 dienas, kol jis sunormalės (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Kaulų čiulpų funkcijos susilpnėjimas paprastai būna laikinas ir dažniausiai praeina laikinai nutraukus dazatinibo vartojimą arba sumažinus jo dozę.

Kraujavimas

5 iš 548 dazatinibo vartojusių pacientų (1%), kurie sirgo lėtinės fazės LML, užfiksuotas 3 ar 4 laipsnio kraujavimas. Progresavusios fazės LML sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu stiprus kraujavimas centrinėje nervų sistemoje (CNS) užfiksuotas 1 % pacientų, vartojusių rekomenduojamą SPRYCEL dozę (n = 304). 1 atvejis baigėsi mirtimi (jis buvo susijęs su 4 laipsnio trombocitopenija pagal bendruosius toksiškumo kriterijus [angl. Common Toxicity Criteria, CTC]). 3 ar 4 laipsnio kraujavimas virškinimo trakte prasidėjo 6% progresavusios fazės LML sergančių pacientų, dėl jo dažniausiai reikėdavo laikino gydymo nutraukimo ir transfuzijų. Kitoks 3 ar 4 laipsnio kraujavimas pasireiškė 2% progresavusios fazės LML sergančių pacientų. Dauguma hemoraginių nepageidaujamų reakcijų šiems pacientams dažniausiai būdavo susijusios su 3 ar 4 laipsnio trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių). Be to, trombocitų tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenys leidžia daryti prielaidą, kad SPRYCEL laikinai paveikia trombocitų aktyvaciją.

Jei pacientui kartu būtina vartoti trombocitų funkciją slopinančius vaistinius preparatus arba antikoagulantus, reikia imtis atsargumo priemonių.

Skysčių susilaikymas

Dazatinibo vartojimas yra susijęs su skysčių susilaikymu. III fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sergę pacientai, per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį 3 ar 4 laipsnio skysčių susilaikymas užfiksuotas 13 (5%) dazatinibo vartojusių pacientų ir 2 (1%) imatinibo grupės pacientams (žr. 4.8 skyrių). Tarp visų rekomenduojamą SPRYCEL dozę vartojusių pacientų, kurie sirgo lėtinės fazės LML (n = 548), didelio laipsnio skysčių susilaikymas pasireiškė 32 pacientams (6%). Progresavusios fazės LML ar Ph+ ŪLL sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu 3 ar 4 laipsnio skysčių susilaikymas nustatytas 8% pacientų (7% pasireiškė 3 ar 4 laipsnio pleuros efuzija, 1% – 3 ar 4 laipsnio perikardo efuzija), vartojusių rekomenduojamą SPRYCEL dozę (n = 304). 3 ar 4 laipsnio plaučių edema ir plaučių hipertenzija pasireiškė po 1% šių pacientų.

Nustačius pleuros efuziją galinčių rodyti simptomų (pvz., dusulį arba sausą kosulį), pacientą reikia ištirti rentgenu. Dėl 3 ar 4 laipsnio pleuros efuzijos gali tekti atlikti torakocentezę ir gydyti deguonimi. Su skysčių susilaikymu susijusios nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo koreguojamos palaikomosiomis priemonėmis, įskaitant diuretikus ir trumpus steroidų kursus (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). 65 metų ir vyresniems pacientams pleuros efuzijos, dusulio, kosulio, perikardo efuzijos ir stazinio širdies nepakankamumo tikimybė yra didesnė negu jaunesniems pacientams, todėl juos reikia atidžiai stebėti. Buvo pranešta apie chilotorakso atvejus pacientams, kuriems pasireiškė pleuros efuzija (žr. 4.8 skyrių).

Plaučių arterijos hipertenzija (PAH)

Gauta pranešimų apie vartojant dazatinibą pasireiškusią PAH (prekapiliarinę plaučių arterijos hipertenziją, patvirtintą kateterizuojant dešinę širdies pusę) (žr. 4.8 skyrių). Šiais atvejais apie PAH pranešta pradėjus vartoti dazatinibą ir taip pat jį vartojus ilgiau kaip metus.

Prieš skiriant dazatinibo, reikia ištirti, ar nėra širdies ir plaučių ligų požymių ir simptomų. Pradedant gydymą, reikia atlikti ultragarsinį tyrimą kiekvienam pacientui, kuriam yra širdies ligos simptomų, ir apsvačius tiems pacientams, kuriems yra širdies ar plaučių ligos rizikos veiksniai. Jeigu, pradėjus gydymą dazatinibu, pacientui pasireiškia dusulys ir nuovargis, tai reikia ištirti, ar nėra dažnai pasitaikančių priežasčių (pvz., pleuros efuzijos, plaučių edemos, anemijos arba plaučių infiltracijos). Laikantis nehematologinių nepageidaujamų reakcijų gydymo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių), tokiu atveju reikia sumažinti dazatinibo dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą, kol bus baigti šie tyrimai. Nenustačius kitos priežasties arba jei sumažinus šio vaistinio preparato dozę ar jo vartojimą laikinai nutraukus būklė nepagerėja, reikia atsižvelgti į PAH diagnozės galimybę. PAH diagnozuojama laikantis standartinės praktikos rekomendacijų. Patvirtinus PAH diagnozę, dazatinibo vartojimą reikia nutraukti visam laikui. Pacientai, kuriems diagnozuota PAH, stebimi ir gydomi laikantis standartinės praktikos rekomendacijų. Pacientų, kuriems pasireiškė PAH, hemodinamikos ir klinikiniai rodikliai pagerėjo nutraukus dazatinibo vartojimą.

QT pailgėjimas

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dazatinibas gali pailginti širdies skilvelių repoliarizacijos trukmę (QT intervalą) (žr. 5.3 skyrių). Naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML III fazės tyrimo metu per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį gauta pranešimų apie koreguoto QT intervalo (QTc) pailgėjimą kaip nepageidaujamą reakciją, pasireiškusių vienam (< 1%) iš 258 dazatinibą ir vienam (< 1%) iš 258 imatinibą vartojusių pacientų. Dazatinibą vartojusių pacientų QTcF (QTc Fridericia metodu) pokyčio, palyginus su buvusiu iki gydymo, mediana buvo 3,0 ms, vartojusių imatinibą – 8,2 ms. Po vieną abiejų grupių pacientą (< 1%) nustatytas QTcF > 500 ms. II fazės klinikinių tyrimų metu 865 leukemija sirgusiems pacientams vartojus dazatinibą vidutinis QTcF koreguoto QT intervalo pokytis (palyginus su buvusiu iki gydymo) buvo 4-6 ms, visų pagrindinių pokyčių 95% pasikliautinojo intervalo viršutinė riba buvo < 7 ms (žr. 4.8 skyrių).

15 iš 2 182 ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga sirgusių arba jo netoleravusių pacientų (1%), vartojusių dazatinibą klinikinių tyrimų metu, kaip nepageidaujama reakcija užfiksuotas koreguoto QT pailgėjimas. 21 iš jų (1%) QTcF buvo > 500 ms.

Esant pailgėjusiam QT intervalui arba jo pailgėjimo pavojui (hipokalemija ar hipomagnezemia, įgimtas ilgo QT sindromas, vartojami nuo aritmijos ar kiti galintys pailginti QT vaistiniai preparatai, suvartota didelė kumuliacinė antraciklinų dozė), dazatinibo skiriama atsargiai. Prieš skiriant dazatinibo, hipokalemiją ar hipomagnezemią reikia sureguliuoti.

Širdies nepageidaujamos reakcijos

Atsitiktinės atrankos dazatinibo klinikiniame tyrime dalyvavo 519 pacientų, sirgusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML (buvo įtraukiami ir sirgę širdies ligomis). Gauta pranešimų apie vartojant dazatinibą pasireiškusias širdies nepageidaujamas reakcijas – stazinę širdies nepakankamumą ar sutrikusią širdies funkciją, perikardo efuziją, aritmijas, palpitaciją, QT pailgėjimą bei miokardo infarktą (buvo ir mirties atvejų). Širdies nepageidaujamų reakcijų dažniau nustatyta pacientams, turėjusiems atitinkamų rizikos veiksnių arba sirgusiems širdies ligomis. Dėl to jei nustatyta rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, diabetas) arba pacientas serga ar yra sirgęs širdies liga (pvz., daryta perkutaninė koronarinė intervencija, dokumentuota išeminė širdies liga), tai būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė sutrikusiai širdies funkcijai būdingų klinikinių požymių ar simptomų (pvz., krūtinės skausmas, dusulys, prakaitavimas).

Jeigu pasireikštų šių klinikinių požymių ar simptomų, gydytojui patartina laikinai nutraukti gydymą dazatinibu ir įvertinti kitokio specifinio LML gydymo poreikį. Jiems praėjus prieš vėl skiriant dazatinibo reikia atlikti funkcijos tyrimus. Jeigu nepageidaujama reakcija buvo lengvo ar vidutinio sunkumo (2 ar mažesnio laipsnio), tai galima vėl skirti tokią pačią, o jeigu sunki (3 ar didesnio laipsnio) – mažesnio lygio dazatinibo dozę (žr. 4.2 skyrių). Toliau gydomų pacientų būklę reikia periodiškai tirti.

Nekompensuotomis ar reikšmingomis širdies ir kraujagyslių ligomis sergantys pacientai į klinikinius tyrimus būdavo neįtraukiami.

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

BCR-ABL tirozino kinazės inhibitoriai buvo siejami su trombotine mikroangiopatija (TMA), įskaitant SPRYCEL pavienių atvejų pranešimus (žr. 4.8 skyrių). Jei pacientams vartojusiems SPRYCEL pasireiškė laboratoriniai arba klinikiniai radiniai susiję su TMA, gydymą SPRYCEL reikia nutraukti ir turi būti atliktas išsamus TMA, įskaitant ADAMTS13 aktyvumo ir anti-ADAMTS13-antikūno nustatymo, ištyrimas. Jei anti-ADAMTS13-antikūnas yra padidėjęs kartu su mažu ADAMTS13 aktyvumu, gydymas SPRYCEL neturėtų būti atnaujintas.

Hepatito B reaktyvacija

Hepatito B reaktyvacijos atvejų nustatyta pacientams, kurie yra ilgalaikiai šio viruso nešiotojai, po to, kai šie pacientai pavartojo BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė.

Prieš pradedant gydymą SPRYCEL, reikia ištirti, ar pacientas neužsikrėtęs HBV. Prieš pradedant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas hepatitas B (įskaitant aktyvia ligą

sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikia pasitarti su kepenų ligų ekspertais ir hepatitą B gydančiais gydytojais specialistais. Terapijos laikotarpiu ir kelis mėnesius po terapijos pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar HBV nešiotojams, kuriems būtinas gydymas SPRYCEL, nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Poveikis vaikų augimui ir vystymuisi

Tiriant SPRYCEL poveikį Ph+ LML LF sergantiems vaikams, anksčiau patyrusiems atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, bei anksčiau negydytiems Ph+ LML LF sergantiems vaikams, per bent dvejus gydymo metus su juo susijusių kaulų augimo ir vystymosi sutrikimų užfiksuota 6 pacientams (4,6 %), iš jų 1 – stipriai išreikštas (3 laipsnio augimo sulėtėjimas). Tarp šių 6 atvejų buvo epifizinių kremzlių susilieimo uždelsimas, osteopenija, sulėtėjęs augimas ir ginekomastija (žr. 5.1 skyrių). Vis dėlto esant lėtinei ligai (LML ar kitai) interpretuoti šiuos rezultatus sudėtinga ir reikia stebėti ilgai.

SPRYCEL derinio su chemoterapija poveikio naujai diagnozuota Ph+ ŪLL sergantiems vaikams tyrimų metu per iki 2 metų laikotarpį su gydymu susijusių kaulų augimo ir vystymosi nepageidaujamų reiškinių užfiksuota 1 pacientui (0,6 %). Šis atvejis buvo 1 laipsnio osteopenija.

Klinikinių tyrimų metu stebėtas vaikų, gydytų SPRYCEL, augimo sulėtėjimas (žr. 4.8 skyrių). Po daugiausiai 2 metų gydymo buvo pastebėta tikėtino ūgio mažėjimo tendencija, kuri buvo tokia pat, kaip ir taikant vien chemoterapiją, be poveikio tikėtinam svoriui ir KMI, ir nesusijusi su hormonų sutrikimais ar kitais laboratoriniais parametrais. Rekomenduojama stebėti vaikų kaulų augimą ir vystymąsi.

Pagalbinės medžiagos

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės monohidrato, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Veikliosios medžiagos, kurios gali didinti dazatinibo koncentraciją plazmoje

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dazatinibas yra CYP3A4 substratas. Kartu vartojant dazatinibą ir vaistinių preparatų ar kitų medžiagų, galinčių slopinti CYP3A4 (pvz., ketokonazolą, itrakonazolą, eritromiciną, klaritromiciną, ritonavirą, telitromiciną, greipfrutų sulčių), gali padidėti dazatinibo ekspozicija, todėl kartu su dazatinibu stipriai CYP3A4 slopinančių vaistinių preparatų sisteminiais būdais vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Eksperimentų *in vitro* duomenimis, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms maždaug 96% dazatinibo būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Dazatinibo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, kurie būna prisijungę prie baltymų, tyrimų neatlikta. Ryšio su baltymais nutraukimo tikimybė ir jo klinikinė reikšmė nežinoma.

Veikliosios medžiagos, kurios gali mažinti dazatinibo koncentraciją plazmoje

Dazatinibo išgėrus prieš tai 8 dienas kas vakarą vartojus po 600 mg rifampicino, kuris stipriai indukuoja CYP3A4, dazatinibo AUC buvo 82% mažesnis. Kiti vaistiniai preparatai, kurie didina CYP3A4 aktyvumą (pvz., deksametazonas, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum*, dar vadinamo jonažole), taip pat gali pagreitinti dazatinibo metabolizmą ir sumažinti jo koncentraciją plazmoje. Dėl to vaistinių preparatų, kurie stipriai indukuoja CYP3A4, kartu su dazatinibu vartoti nerekomenduojama. Jei reikia vartoti rifampiciną arba kitą CYP3A4 induktorių, būtina pasirinkti kitus vaistinius preparatus, kurie fermentus indukuoja silpniau. Kartu su dazatinibu galima vartoti deksametazoną, kuris silpnai indukuoja CYP3A4, tikėtinas dazatinibo AUC sumažėjimas maždaug 25 %, kai kartu vartojamas deksametazonas, kuris neturėtų būti reikšmingas klinikai.

Histamino-2 antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai

Ilgai slopinus skrandžio rūgšties sekreciją H_2 antagonistais arba protonų siurblio inhibitoriais (pvz., famotidinu ar omeprazolu), tikėtinas dazatinibo ekspozicijos sumažėjimas. Su sveikais asmenimis atlikto vienos dozės tyrimo metu, pavartojus famotidino 10 val. prieš geriant vieną SPRYCEL dozę, dazatinibo ekspozicija sumažėjo 61%. Tyrimo metu 14 sveikų asmenų 4 paras vartojo 40 mg omeprazolo dozę susidarė jo pusiausvyrinė koncentracija; paskui po 22 val. jiems pavartojus vieną 100 mg SPRYCEL dozę dazatinibo AUC buvo mažesnė 43%, o C_{max} – 42%. SPRYCEL vartojantiems pacientams vietoje H_2 antagonistų ar protonų siurblio inhibitorių svarstytinas rūgštį neutralizuojančių vaistinių preparatų vartojimas (žr. 4.4 skyrių).

Rūgštį neutralizuojantys vaistiniai preparatai

Neklinikiniais duomenimis, dazatinibo tirpumas priklauso nuo terpės pH. Sveikiems asmenims rūgštį neutralizuojantys vaistiniai preparatai (aliuminio hidroksidas, magnio hidroksidas) sumažino AUC po vienkartinės SPRYCEL dozės 55%, C_{max} – 58%. Rūgštį neutralizuojančių vaistinių preparatų, išgertų likus 2 val. iki vienkartinės SPRYCEL dozės, reikšmingos įtakos dazatinibo koncentracijai ar ekspozicijai nepastebėta. Taigi, šių vaistinių preparatų galima gerti likus ne mažiau kaip 2 val. iki SPRYCEL vartojimo ir ne anksčiau kaip 2 val. po jo (žr. 4.4 skyrių).

Veikliosios medžiagos, kurių koncentracija plazmoje gali pakisti dėl dazatinibo poveikio

Kartu vartojant dazatinibą, gali padidėti CYP3A4 substratų ekspozicija. Su sveikais savanoriais atlikto tyrimo metu vienkartinė 100 mg dazatinibo dozė padidino CYP3A4 substrato simvastatino AUC 20% ir C_{max} – 37%. Nepaneigta galimybė, kad atitinkamas daugkartinių dazatinibo dozių poveikis yra stipresnis. Dėl to CYP3A4 substratų, kurių terapinis indeksas siauras (pvz., astemizolo, terfenadino, cisaprido, pimoizido, chinidino, bepridilo ir skalsių alkaloidų – ergotamino, dihidroergotamino), kartu su dazatinibu skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

In vitro tyrimų duomenys rodo galimą tarpusavio sąveikos su CYP3A4 substratais (pvz. gliutazonais) pavojų.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Lytiškai aktyvūs vyrai ir vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Nėštumas

Remiantis patyrimu su žmonėmis įtariama, kad dazatinibas sukelia apsigimimų (nervinio vamzdelio defektų) ir kenksmingą farmakologinį poveikį vaisiui, jei vartojamas nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

SPRYCEL nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti dazatinibu. Jei SPRYCEL vartojamas nėštumo laikotarpiu, pacientę būtina informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Duomenų apie dazatinibo išskyrimą į žmogaus ar gyvūnų pieną nepakanka. Dazatinibo fizinės-cheminės savybės bei turimi farmakodinamikos ir toksikologijos duomenys rodo galimą šio vaistinio preparato išskyrimą į pieną. Pavojaus žindančiam kūdikiui galimybės atmesti negalima. SPRYCEL vartojimo laikotarpiui žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Gyvūnų tyrimų metu dazatinibas neveikė žiurkių patinų ir patelių vaisingumo (žr. 5.3 skyrių). Gydytojai ir kiti sveikatos priežiūros specialistai turi patarti atitinkamo amžiaus vyrams dėl galimo SPRYCEL poveikio vaisingumui ir šis patarimas gali apimti sėklos atidavimo saugojimui apsvaistymą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

SPRYCEL gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientą reikia įspėti, kad vartojant dazatinibą gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (pvz., svaigti galva arba pasidaryti neaiškus regėjimas), todėl vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus rekomenduojama atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Žemiau pateikiami duomenys gauti taikant monoterapiją visomis SPRYCEL dozėmis, tirtomis klinikinių tyrimų metu (N = 2900). Jas vartojo 324 suaugusieji, sirgę naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, 2388 suaugusieji, sirgę lėtinės arba progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL ir anksčiau patyrę atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, bei 188 vaikai.

2712 suaugusių pacientų, sirgusių lėtinės fazės LML, progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL, gydymo trukmės mediana buvo 19,2 mėn. (diapazonas – 0-93,2 mėn.). Randomizuoto tyrimo metu naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgusių pacientų gydymo trukmės mediana buvo maždaug 60 mėn. 1618 suaugusių pacientų, sirgusių lėtinės fazės LML, gydymo trukmės mediana buvo 29 mėn. (diapazonas – 0-92,9 mėn.). 1094 suaugusių pacientų, sirgusių progresavusia LML faze arba Ph+ ŪLL, gydymo trukmės mediana buvo 6,2 mėn. (diapazonas – 0-93,2 mėn.). 188 pacientų, dalyvavusių pediatriškuose tyrimuose, gydymo trukmės mediana buvo 26,3 mėn. (diapazonas – 0-99,6 mėn.). 130 lėtinės fazės LML sirgusių vaikų, vartojusių SPRYCEL, pogrupio gydymo trukmės mediana buvo 42,3 mėn. (diapazonas – 0,1-99,6 mėn.).

Daugumai SPRYCEL vartojusių pacientų įvairiu laiku pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. 520 iš 2712 (19 %) visų SPRYCEL vartojusių suaugusiųjų pacientų užfiksuota nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko nutraukti gydymą.

Bendras SPRYCEL saugumo pobūdis Ph+ LML LF sergančių vaikų populiacijai buvo panašus kaip suaugusiųjų (nepriklausomai nuo farmacinės formos), tik vaikams neužfiksuota perikardo efuzijos, pleuros efuzijos, plaučių edemos ir plaučių hipertenzijos atvejų. 2 iš 130 (1,5 %) SPRYCEL vartojusių vaikų, sirgusių LML LF, pasireiškė nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko nutraukti gydymą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos (išskyrus laboratorinių duomenų pokyčius), pastebėtos SPRYCEL monoterapijos klinikinių tyrimų metu ir šį vaistinių preparatą pateikus į rinką (žr. 5 lentelę). Jos pateikiamos pagal organų sistemų grupes ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis, gautus vaistinių preparatų pateikus į rinką).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Infekcijos ir infestacijos	
<i>Labai dažnas:</i>	infekcija (bakterinė, virusinė, grybelinė, nepatikslinta).
<i>Dažnas:</i>	pneumonija (bakterinė, virusinė, grybelinė), viršutinių kvėpavimo takų infekcija ar uždegimas, pūslelinės viruso infekcija (įskaitant citomegalo viruso (CMV) infekciją), enterokolitinė infekcija, sepsis (buvo ir nedažnų mirties atvejų).
<i>Dažnis nežinomas</i>	hepatito B reaktyvacija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija (įskaitant anemiją, neutropeniją, trombocitopeniją).
<i>Dažnas:</i>	febrili neutropenija.
<i>Nedažnas:</i>	limfadenopatija, limfopenija.
<i>Retas:</i>	grynoji eritrocitų aplazija.

Imuninės sistemos sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	padidėjęs jautrumas (įskaitant mazginę eritemą).
<i>Retas:</i>	anafilaksinis šokas
Endokrininiai sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	hipotirozė.
<i>Retas:</i>	hipertirozė, tiroiditas.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	apetito sutrikimai ^a , hiperurikemija.
<i>Nedažnas:</i>	naviko irimo sindromas, dehidratacija, hipoalbuminemia, hipercholesterolemija.
<i>Retas:</i>	cukrinis diabetas.
Psichikos sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	depresija, nemiga.
<i>Nedažnas:</i>	nerimas, sumišimo būklė, nuotaikos labilitymas, susilpnėjęs lytinis potraukis.
Nervų sistemos sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	galvos skausmas.
<i>Dažnas:</i>	neuropatija (įskaitant periferinę neuropatiją), galvos svaigimas, disgeuzija, mieguistumas.
<i>Nedažnas:</i>	kraujavimas CNS ^b , sinkopė, drebulys, amnezija, sutrikusi pusiausvyra.
<i>Retas:</i>	smegenų kraujagyslių priepuolis, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, traukuliai, optinis neuritas, VII-ojo nervo paralyžius, demencija, ataksija.
Akių sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	regos sutrikimai (sutrikusi rega, neryški rega, sumažėjęs regos aštrumas), sausos akys.
<i>Nedažnas:</i>	sutrikęs matymas, konjunktyvitas, šviesos baimė, padidėjęs ašarojimas.
Ausų ir labirintų sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	spengimas ausyse.
<i>Nedažnas:</i>	sutrikusi klausa, vertigas.
Širdies sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	stazinis širdies nepakankamumas ar širdies disfunkcija ^c , perikardo efuzija*, aritmija (įskaitant tachikardiją), palpitacija.
<i>Nedažnas:</i>	miokardo infarktas (buvo ir mirties atvejų) *, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje*, perikarditas, skilvelinė aritmija (įskaitant skilvelinę tachikardiją), krūtinės angina, kardiomegalija, nenormalus T dantelis elektrokardiogramoje, padidėjusi troponino koncentracija.
<i>Retas:</i>	plautinė širdis, miokarditas, ūminis koronarinis sindromas, širdies sustojimas, pailgėjęs PR intervalas elektrokardiogramoje, išeminė širdies liga, pleuroperikarditas.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	prieširdžių virpėjimas / plazdėjimas.
Kraujagyslių sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	kraujavimas* ^d .
<i>Dažnas:</i>	hipertenzija, veido ir kaklo raudonis.
<i>Nedažnas:</i>	hipotenzija, tromboflebitas, trombozė.
<i>Retas:</i>	giliųjų venų trombozė, embolija, <i>livedo reticularis</i> .
<i>Dažnis nežinomas:</i>	trombozinė mikroangiopatija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	pleuros efuzija *, dusulys.
<i>Dažnas:</i>	plaučių edema *, plaučių hipertenzija *, plaučių infiltracija, pneumonitas, kosulys.
<i>Nedažnas:</i>	plaučių arterijos hipertenzija, bronchų spazmas, astma, chilotoraksas*.
<i>Retas:</i>	plaučių embolija, ūminis respiracinio distreso sindromas.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	intersticinė plaučių liga.

Virškinimo trakto sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas.
<i>Dažnas:</i>	kraujavimas virškinimo trakte *, kolitas (įskaitant neutropeninį), gastritas, gleivinės uždegimas (įskaitant mukozitą / stomatitą), dispepsija, pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas, burnos ertmės minkštųjų audinių sutrikimai.
<i>Nedažnas:</i>	pankreatitas (įskaitant ūminį), viršutinės virškinimo trakto dalies opa, ezofagitas, ascitas*, išeinamosios angos įplėša, disfagija, reflukso iš skrandžio į stemplę liga.
<i>Retas:</i>	baltymų netekimo gastroenteropatija, žarnų nepraeinamumas, išangės fistulė.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	mirtinas kraujavimas virškinimo trakte*.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	hepatitas, cholecistitas, tulžies stazė.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	odos išbėrimas ^e .
<i>Dažnas:</i>	alopecija, dermatitas (įskaitant egzemą), niežulys, spuogai, sausa oda, dilgėlinė, hiperhidrozė.
<i>Nedažnas:</i>	neutrofilinė dermatozė, padidėjęs jautrumas šviesai, sutrikusi pigmentacija, poodinės ląstelių uždegimas, odos opa, pūslinės būklės, nagų sutrikimai, delnų ir padų eritrodisestezijos sindromas, plaukų sutrikimai.
<i>Retas:</i>	leukocitoklastinis vaskulitas, odos fibrozė.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	<i>Stevens-Johnson</i> sindromas ^f
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	griaučių raumenų skausmas ^g .
<i>Dažnas:</i>	artralgija, mialgija, raumenų silpnumas, griaučių raumenų stingulys, raumenų spazmas.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	rabdomiolizė, osteonekrozė, raumenų uždegimas, tendinitas, artritas.
<i>Retas:</i>	epifizinių kremzlių susiliejimo uždelsimas ^h , sulėtėjęs augimas ^h
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	Sutrikusi inkstų funkcija (įskaitant inkstų nepakankamumą), dažnas šlapinimasis, proteinurija.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	nefrozinis sindromas
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu	
<i>Retas:</i>	persileidimas.
Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	ginekomastija, sutrikusios menstruacijos.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
<i>Labai dažnas:</i>	periferinė edema ⁱ nuovargis, karščiavimas, veido edema ^j .
<i>Dažnas:</i>	asteniya, skausmas, krūtinės skausmas, išplitusi edema ^{*k} , šaltkrėtis.
<i>Nedažnas:</i>	bendras negalavimas, kitokia paviršinė edema ^l .
<i>Retas:</i>	sutrikusi eisena.
Tyrimai	
<i>Dažnas:</i>	sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris.
<i>Nedažnas:</i>	padidėjusi kreatino fosfokinazės koncentracija kraujyje, padidėjusi gama glutamiltransferazės koncentracija.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
<i>Dažnas:</i>	sumušimas.

^a Sumažėjęs apetitas, ankstyvas sotumas, padidėjęs apetitas.

^b Kraujavimas centrinėje nervų sistemoje, smegenų hematoma, kraujavimas į smegenis, ekstraduralinė hematoma, intrakranialinis kraujavimas, hemoraginis insultas, subarachnoidalinis kraujavimas, subduralinė hematoma ir subduralinis kraujavimas.

^c Padidėjusi smegenų natriurezinio peptido koncentracija, skilvelių disfunkcija, kairiojo skilvelio disfunkcija, dešiniojo skilvelio disfunkcija, širdies nepakankamumas, ūminis širdies nepakankamumas, lėtinis širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, kardiomiopatija, stazinė kardiomiopatija, diastolinė disfunkcija, sumažėjusi išstūmimo frakcija

ir skilvelių nepakankamumas, kairiojo skilvelio nepakankamumas, dešiniojo skilvelio nepakankamumas, skilvelių hipokinezė.

- ^d Neskaitant kraujavimo į virškinimo traktą ir CNS; šios nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal organizmo sistemą atitinkamai prie virškinimo trakto sutrikimų ir nervų sistemos sutrikimų.
- ^e Vaistinis išbėrimas, eritema, daugiaformė eritema, eritrozė, eksfoliacinis išbėrimas, išplitusi eritema, genitalijų išbėrimas, raudonoji miliarija, milija, miliarija, pustulinė psoriazė, išbėrimas, eriteminis išbėrimas, folikulinis išbėrimas, išplitęs išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis, išbėrimas dėmelėmis ir papulėmis, išbėrimas papulėmis, išbėrimas su niežuliu, išbėrimas pustulėmis, vezikulinis išbėrimas, odos eksfoliacija, odos sudirginimas, toksinis išbėrimas, vezikulinė dilgėlinė ir vaskulitinis išbėrimas.
- ^f Vaistinių preparatų pateikimas į rinką, gauta pavienių pranešimų apie *Stevens-Johnson* sindromo atvejus, tačiau negalima nustatyti, ar šios gleivinės ir odos nepageidaujamos reakcijos buvo tiesiogiai susijusios su SPRYCEL arba kartu vartotais vaistiniais preparatais.
- ^g skeleto raumenų skausmas praneštas per arba po gydymo nutraukimo.
- ^h Pediatriniai tyrimai metu užfiksuota dažnai.
- ⁱ Gravitacinė edema, lokalizuota edema, periferinė edema.
- ^j Junginės edema, akių edema, akių patinimas, akių vokų edema, veido edema, lūpų edema, tinklainės dėmės edema, burnos ertmės edema, akiduobių edema, periorbitalinė edema, veido patinimas.
- ^k Skysčių perteklius, skysčių susilaikymas, virškinimo trakto edema, išplitusi edema, edema, edema dėl širdies ligos, perinefrinė efuzija, edema po procedūros, vidaus organų edema.
- ^l Genitalijų patinimas, pjūvio vietos edema, genitalijų edema, varpos edema, varpos patinimas, kapšelio edema, odos patinimas, sėklidžių patinimas, moteriškų lytinių organų patinimas.
- * Smulkiau žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kaulų čiulpy slopinimas

Gydymas SPRYCEL yra susijęs su anemija, neutropenija ir trombocitopenija. Toks poveikis progresavusios fazės LML ar Ph+ ŪLL sergantiems pacientams pasireiškia anksčiau ir dažniau negu sergantiems lėtinės fazės LML (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas

Vartojant SPRYCEL pasireiškė su vaistiniu preparatu susijusių hemoraginių nepageidaujamų reakcijų – nuo taškinių kraujosruvų ir epistaksės iki 3 ar 4 laipsnio kraujavimo virškinimo trakte bei kraujavimo CNS (žr. 4.4 skyrių).

Skysčių susilaikymas

Įvairias nepageidaujamas reakcijas (pleuros efuziją, ascitą, plaučių edemą ir perikardo efuziją su paviršine edema ar be jos) galima bendrai vadinti skysčių susilaikymu. Naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sergančių pacientų tyrimo metu per bent 60 mėn. trukusį stebėjimo laikotarpį su dazatinibu susijusios skysčių susilaikymo nepageidaujamos reakcijos buvo pleuros efuzija (28%), paviršinė edema (14%), plaučių hipertenzija (5%), išplitusi edema (4%) ir perikardo efuzija (4%). Stazinis širdies nepakankamumas / širdies disfunkcija ir plaučių edema užfiksuoti < 2% pacientų.

Kumuliacinis su dazatinibu susijusios visų laipsnių pleuros efuzijos dažnis per 12 mėn. buvo 10%, per 24 mėn. – 14%, per 36 mėn. – 19%, per 48 mėn. – 24% ir per 60 mėn. – 28%. 46 dazatinibo vartojusiems pacientams pleuros efuzija atsinaujino: 17 pacientų užfiksuoti 2, 6 pacientams – 3, 18 pacientų – 4 – 8 ir 5 pacientams > 8 atskiri pleuros efuzijos nepageidaujamos reakcijos epizodai.

Laikotarpio iki pirmos su dazatinibu susijusios 1 ar 2 laipsnio pleuros efuzijos pasireiškimo mediana buvo 114 savaičių (diapazonas - nuo 4 iki 299 savaičių). Mažiau kaip 10% pacientų, kuriems pasireiškė su dazatinibu susijusi pleuros efuzija, ji buvo stipriai išreikšta (3 ar 4 laipsnio). Laikotarpio iki pirmo ≥ 3 laipsnio su dazatinibu susijusios pleuros efuzijos pasireiškimo mediana buvo 175 savaitės (diapazonas - nuo 114 iki 274 savaičių). Su dazatinibu susijusios visų laipsnių pleuros efuzijos trukmės mediana buvo 283 dienos (apie 40 savaičių).

Pleuros efuzija dažniausiai būdavo laikina: jis praeidavo laikinai nutraukus SPRYCEL vartojimą ir gydant diuretikais arba kitomis tinkamomis palaikomosiomis priemonėmis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Iš viso su gydymu susijusių pleuros efuzijų patyrė 73 dazatinibo vartoję pacientai: 45 (62%) iš jų buvo laikinai nutrauktas gydymas, 30 (41%) - sumažinta dozė. Be to, 34 (47%) pacientams skirta diuretikų, 23 (32%) – kortikosteroidų, o 20 (27%) – kortikosteroidų ir taip pat diuretikų. 9 (12%) pacientams atlikta gydomoji torakocentezė.

6% dazatinibo vartojusių pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl su juo susijusios pleuros efuzijos. Pasireikšti gydomajam atsakui pleuros efuzija netrukdy: nepaisant laikino gydymo nutraukimo ar sumažintos dozės, cCCyR užfiksuotas 96%, MMR - 82%, o MR4.5 – 50% dazatinibo vartojusių pacientų, patyrusių pleuros efuziją.

Daugiau informacijos apie lėtinės fazės LML, progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergančius pacientus pateikiama 4.4 skyriuje.

Buvo pranešta apie chilotorakso atvejus pacientams, kuriems pasireiškė pleuros efuzija. Kai kurie chilotorakso atvejai išnyko nutraukus dasatinibo vartojimą, nutraukus ar sumažinus dozę, tačiau daugeliu atvejų taip pat prireikė papildomo gydymo.

Plaučių arterijos hipertenzija (PAH)

Gauta pranešimų apie vartojant dasatinibą pasireiškusią PAH (prekapiliarinę plaučių arterijos hipertenziją, patvirtintą kateterizuojant dešinę širdies pusę). Šiais atvejais apie PAH pranešta pradėjus vartoti dasatinibą ir taip pat jį vartojus ilgiau kaip metus. Pacientai, kuriems vartojant dasatinibą pasireiškė PAH, dažniais atvejais kartu vartojo ir kitų vaistinių preparatų arba sirgo ne tik vėžiu, bet ir kitomis ligomis. Pacientų, kuriems pasireiškė PAH, hemodinamikos ir klinikiniai rodikliai pagerėjo nutraukus dasatinibo vartojimą.

QT pailgėjimas

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgę pacientai, metu per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį vienam SPRYCEL vartojusiam pacientui (< 1%) nustatytas ilgesnis kaip 500 ms QTcF (žr. 4.4 skyrių). Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį ilgesnio kaip 500 ms QTcF daugiau neužfiksuota nė vienam pacientui.

Penkių II fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga sirgę arba jo netoleravę pacientai, buvo kartotinais registruojama ir centralizuotai vertinama 865 pacientų, vartojusių po 70 mg SPRYCEL 2 kartus per parą, EKG iki gydymo ir jo metu, iš anksto numatyto laiku. QT intervalas buvo koreguojamas pagal širdies susitraukimo dažnį Fridericia metodu. 8 dieną visais momentais po vaistinio preparato vartojimo vidutinis QTcF intervalo (palyginus su buvusiu iki gydymo) pokytis buvo 4-6 ms (viršutinė 95% pasikliautinojo intervalo riba buvo < 7 ms). Klinikinių tyrimų metu SPRYCEL vartojus 2 182 pacientų, kurie sirgo ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga arba jo netoleravo, pranešta apie QTc intervalo pailgėjimą kaip nepageidaujamą reakciją, pasireiškusią 15 (1%) pacientų. 21 paciento (1%) QTcF buvo ilgesnis kaip 500 ms (žr. 4.4 skyrių).

Širdies nepageidaujamos reakcijos

Jei nustatyta širdies ligų rizikos veiksniai arba pacientas serga ar yra sirgęs širdies liga, tai būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė sutrikusiai širdies funkcijai būdingų klinikinių požymių ar simptomų, vertinti paciento būklę ir prireikus atitinkamai gydyti (žr. 4.4 skyrių).

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta kad hepatito B reaktyvacijos atvejai buvo susiję su BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių (TKI) vartojimu. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė (žr. 4.4 skyrių).

III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu pacientams, kurie sirgo ankstesniam gydymui imatinibu atsparia lėtinės fazės LML arba jo netoleravo (gydymo trukmės mediana - 30 mėn.) vartojant 100 mg SPRYCEL 1 kartą per parą, pleuros efuzija ir stazinis širdies nepakankamumas ar širdies disfunkcija pasireiškė rečiau negu jo vartojant po 70 mg 2 kartus per parą. Kaulų čiulpų slopinimas taip pat rečiau pastebėtas 100 mg kartą per parą dozės grupės pacientams (žr. toliau, „Laboratorinių tyrimų anomalijos“). 100 mg kartą per parą dozės grupės pacientų gydymo trukmės mediana buvo 37 mėn. (diapazonas - nuo 1 iki 91 mėn.). Kumuliaciniai atrinktų nepageidaujamų reakcijų dažniai pacientams, vartojusiems rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę, nurodyti 6a lentelėje.

6a lentelė. Atrinktos nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu imatinibo netoleravusiems arba jam atsparia lėtinės fazės LML sirgusiems pacientams ^a

	Per bent 2 stebėjimo metus		Per bent 5 stebėjimo metus		Per bent 7 stebėjimo metus	
	Visų laipsnių	3-4 laipsnio	Visų laipsnių	3-4 laipsnio	Visų laipsnių	3-4 laipsnio
Pasirinktinis terminas	Pacientų dalis (%)					
Viduriavimas	27	2	28	2	28	2
Skysčių susilaikymas	34	4	42	6	48	7
Paviršinė edema	18	0	21	0	22	0
Pleuros efuzija	18	2	24	4	28	5
Išplitusi edema	3	0	4	0	4	0
Perikardo efuzija	2	1	2	1	3	1
Plaučių hipertenzija	0	0	0	0	2	1
Kraujavimas	11	1	11	1	12	1
Kraujavimas virškinimo trakte	2	1	2	1	2	1

^a III fazės dozės optimizavimo tyrimo duomenys, užfiksuoti rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę vartojusių pacientų populiacijai (n = 165).

III fazės dozės optimizavimo tyrimo, atlikto su progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergančiais pacientais, metu akceleruotos LML fazės gydymo trukmės mediana buvo 14 mėn., LML mieloidinių blastų fazės – 3 mėn., LML limfoidinių blastų fazės – 4 mėn., Ph+ ŪLL – 3 mėn. 6b lentelėje nurodytos atrinktos nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos rekomenduojamą 140 mg 1 kartą per parą dozę vartojusiems pacientams. Be to, tirtas po 70 mg du kartus per parą dozės vartojimas. 140 mg kartą per parą dozės veiksmingumo pobūdis buvo panašus kaip vartojant po 70 mg du kartus per parą, tačiau saugumo pobūdis – palankesnis.

6b lentelė. Atrinktos nepageidaujamos reakcijos, apie kurių pasireiškimą progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams pranešta III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu ^a

	140 mg 1 kartą per parą n = 304	
	Visų laipsnių	3-4 laipsnio
Pasirinktinis terminas	Pacientų dalis (%)	
Viduriavimas	28	3
Skysčių susilaikymas	33	7
Paviršinė edema	15	< 1
Pleuros efuzija	20	6
Išplitusi edema	2	0
Stazinis širdies nepakankamumas/ širdies disfunkcija ^b	1	0
Perikardo efuzija	2	1
Plaučių edema	1	1
Kraujavimas	23	8
Kraujavimas virškinimo trakte	8	6

^a III fazės dozės optimizavimo tyrimo duomenys, užfiksuoti baigus 2 metus trukusį rekomenduojamą pradinę 140 mg dozę kartą per parą vartojusių pacientų populiacijos (n = 304) stebėjimą.

^b Skilvelių disfunkcija, širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, kardiomiopatija, stazinė kardiomiopatija, diastolinė disfunkcija, sumažėjusi išstūmimo frakcija, skilvelių nepakankamumas.

Be to, atlikti 2 SPRYCEL derinio su chemoterapija tyrimai, kuriuose dalyvavo 161 Ph+ ŪLL sirgęs vaikas. Pagrindinio tyrimo metu iš 106 vaikai gydyti SPRYCEL ir chemoterapijos deriniu nepertraukiama tvarka. Palaikomajame tyrime dalyvavo 55 vaikai, iš kurių 35 gydyti SPRYCEL ir

chemoterapijos deriniu pertraukiama tvarka (2 savaitės gydymo, paskui 1-2 savaitžių pertrauka) ir 20 vaikų gydyti – SPRYCEL ir chemoterapijos deriniu nepertraukiama tvarka. 126 Ph+ ŪLL sirgusių vaikų, gydytų SPRYCEL ir chemoterapijos deriniu nepertraukiama tvarka, gydymo trukmės mediana buvo 23,6 mėn. (diapazonas – nuo 1,4 iki 33 mėn.).

2 iš 126 (1,6 %) Ph+ ŪLL sirgusių vaikų, gydytų nepertraukiama tvarka, patyrė nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko nutraukti gydymą. Šių dviejų pediatriinių tyrimų metu pacientams, gydytiems nepertraukiama tvarka, užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis $\geq 10\%$, pateikiamos 7 lentelėje. Pleuros efuzija užfiksuota tik 7 šios grupės pacientams (5,6 %), todėl į lentelę neįtraukta.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos $\geq 10\%$ Ph+ ŪLL sirgusių vaikų, gydytų SPRYCEL nepertraukiama tvarka ir chemoterapijos deriniu (N = 126) ^a

Pacientų dalis (%)		
Nepageidaujamos reakcijos	Visų laipsnių	3-4 laipsnio
Febrili neutropenija.	27,0	26,2
Pykinimas	20,6	5,6
Vėmimas	20,6	4,8
Pilvo skausmas	14,3	3,2
Viduriavimas	12,7	4,8
Karščiavimas	12,7	5,6
Galvos skausmas	11,1	4,8
Sumažėjęs apetitas	10,3	4,8
Nuovargis	10,3	0

^a Pagrindinio tyrimo metu 24 iš 106 pacientų išgėrė bent vieną miltelių geriamajai suspensijai dozę, 8 iš jų vartojo tik miltelius geriamajai suspensijai.

Laboratorinių tyrimų anomalijos

Hematologiniai tyrimai

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgę pacientai, metu per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį gauta pranešimų apie vartojant SPRYCEL pasireiškusias šias 3 ar 4 laipsnio laboratorines anomalijas: neutropeniją (21%), trombocitopeniją (19%) ir anemiją (10%). Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį suminis neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo 29%, trombocitopenijos – 22%, anemijos – 13%.

SPRYCEL vartojusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgusių pacientų, kuriems pasireiškė 3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų slopinimas, būklė paprastai sunormalėdavo trumpam nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinus jo dozę; per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį visam laikui vaistinio preparato vartojimą nutraukė 1,6% pacientų. Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį dėl 3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų slopinimo visam laikui vaistinio preparato vartojimą nutraukė 2,3% pacientų.

Pacientams, sirgusiems ankstesniam gydymui imatinibu atsparia LML arba jo netoleravusiems, citopenijų (trombocitopenija, neutropenija, anemija) būdavo randama nuolat, jų pasireiškimas akivaizdžiai priklausė nuo ligos stadijos. 3 ir 4 laipsnio hematologinių anomalijų pasireiškimo dažnis pateikiamas 8 lentelėje.

8 lentelė. 3-4 laipsnio pagal bendruosius toksiškumo kriterijus (*Common Toxicity Criteria, CTC*) hematologinės laboratorinės anomalijos, klinikinių tyrimų metu pasireiškusių pacientams, sirgusiems ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga arba jo netoleravusiems ^a

	Lėtinė fazė (n = 165) ^b	Akceleracijos fazė (n = 157) ^c	Mieloidinių blastų fazė (n = 74) ^c	Limfoidinių blastų fazė ir Ph+ ŪLL (n = 168) ^c
Pacientai (%)				
Hematologiniai rodikliai				
Neutropenija	36	58	77	76
Trombocitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

^a III fazės dozės optimizavimo tyrimo duomenys, užfiksuoti 2 metų stebėjimo metu.

^b CA180-034 tyrimo duomenys, užfiksuoti vartojant rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę.

^c CA180-035 tyrimo duomenys, užfiksuoti vartojant rekomenduojamą pradinę 140 mg kartą per parą dozę.

CTC laipsniai: neutropenija (3 laipsnis $\geq 0,5 - < 1 \times 10^9/l$, 4 laipsnis $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenija (3 laipsnis $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, 4 laipsnis $< 25 \times 10^9/l$); anemija (hemoglobino 3 laipsnis $\geq 65 - < 80$ g/l, 4 laipsnis < 65 g/l).

Kumuliacinis 3 ar 4 laipsnio citopenijų pasireiškimo dažnis vartojant 100 mg 1 kartą per parą po 2 ir 5 metų buvo panašus: neutropenijos – atitinkamai 35% ir 36%, trombocitopenijos – 23% ir 24%, anemijos – 13% ir 13%.

3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų funkcijos sutrikimas paprastai praedavo trumpam nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinus jo dozę. Visam laikui vaistinio preparato vartojimą nutraukė 5% pacientų. Dauguma pacientų vėliau vaistinį preparatą vartojo toliau, kaulų čiulpų slopinimą rodančių naujų duomenų negauta.

Biocheminiai rodikliai

Naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML tyrimo metu per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį gauta pranešimų apie 3 ar 4 laipsnio hipofosfatemiją, pasireiškusių 4% SPRYCEL vartojusių pacientų, bei pranešimų apie 3 ar 4 laipsnio transaminazių, kreatinino ir bilirubino koncentracijos padidėjimą $\leq 1\%$ pacientų. Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį suminis 3 ar 4 laipsnio hipofosfatemijos pasireiškimo dažnis buvo 7%, 3 ar 4 laipsnio kreatinino ir bilirubino koncentracijos padidėjimo dažnis - 1%, o 3 ar 4 laipsnio transaminazių koncentracijos padidėjimo dažnis liko 1%. Dėl šių biocheminių laboratorinių rodiklių pokyčių SPRYCEL vartojimo nenutraukė nė vienas pacientas.

2 metų trukmės stebėjimas

3 ar 4 laipsnio transaminazių ar bilirubino koncentracijos padidėjimas nustatytas 1% pacientų, sirgusių ankstesniam gydymui imatinibu atsparios LML lėtine faze arba jo netoleravusių, bei 1–7% LML progresavusia faze ir Ph+ ŪLL sergančių pacientų. Nustačius šį sutrikimą, paprastai būdavo mažinama vaistinio preparato dozė arba jo vartojimas laikinai nutraukiamas. III fazės dozės optimizavimo tyrimo, atlikto su lėtinės fazės LML sirgusiais pacientais, metu 3 ar 4 laipsnio transaminazių ar bilirubino koncentracijos padidėjimas stebėtas $\leq 1\%$ pacientų (panašiu mažu dažniu visose 4 gydymo grupėse). III fazės dozės optimizavimo tyrimo, atlikto su progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sirgusiais pacientais, metu 3 ar 4 laipsnio transaminazių ar bilirubino koncentracijos padidėjimas stebėtas 1-5% visų gydymo grupių pacientų.

Maždaug 5% SPRYCEL vartojusių pacientų, kuriems kalcio koncentracija iki tyrimo buvo normali, tyrimo metu kuriuo nors laiku pasireiškė 3 ar 4 laipsnio trumpalaikė hipokalcemija. Ryšio tarp kalcio koncentracijos sumažėjimo ir klinikinių simptomų dažniausiai nebūdavo nustatoma. 3 ar 4 laipsnio hipokalcemiją dažnai pavykdavo sureguliuoti geriamaisiais kalcio papildais. 3 ar 4 laipsnio hipokalcemija, hipokalemija bei hipofosfatemija stebėtos visose LML fazėse, tačiau dažniau pasireiškė mieloidinių ar limfoidinių blastų fazės LML ir Ph+ ŪLL sirgusiems pacientams. 3 ar 4 laipsnio kreatinino koncentracijos padidėjimas nustatytas $< 1\%$ LML lėtine faze ir 1–4% progresavusia LML faze sirgusių pacientų.

Vaikų populiacija

SPRYCEL monoterapijos saugumo pobūdis Ph+ LML LF sergantiems vaikams buvo panašus kaip suaugusiesiems. SPRYCEL derinio su chemoterapija saugumo pobūdis Ph+ ŪLL sergantiems vaikams buvo panašus į žinomą SPRYCEL saugumo pobūdį suaugusiesiems ir atitiko tikėtiną chemoterapijos poveikį, išskyrus tai, kad pleuros efuzija vaikams pasireiškė rečiau negu suaugusiesiems.

Vaikų LML tyrimų metu laboratorinių nukrypimų dažnis buvo panašus kaip anksčiau nustatytas suaugusiesiems.

Vaikų ŪLL tyrimų metu laboratorinių nukrypimų dažnis buvo panašus į anksčiau nustatytą laboratorinių nukrypimų dažnį ūmine leukemija sergantiems suaugusiesiems pacientams, kuriems buvo skiriama bazinė chemoterapija.

Ypatingos populiacijos

SPRYCEL saugumo pobūdis senyviems žmonėms yra panašus kaip jaunesniems, tačiau 65 metų ir vyresniems pacientams dažnų nepageidaujamų reakcijų (pvz., nuovargio, pleuros efuzijos, dusulio, kosulio, kraujavimo apatinėje virškinimo trakto dalyje ir apetito sutrikimų) bei retesnių nepageidaujamų reakcijų (pvz., pilvo pūtimo, galvos svaigimo, perikardo efuzijos, stazinio širdies nepakankamumo ir svorio sumažėjimo) tikimybė yra didesnė, todėl jų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo tik pavienių SPRYCEL perdozavimo atvejų. 2 daugiausia perdozavę pacientai vartojo 280 mg per parą vieną savaitę, jiems abiemis reikšmingai sumažėjo trombocitų. Dazatinibas gali sukelti 3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų slopinimą (žr. 4.4 skyrių), todėl didesnę negu rekomenduojama dozę išgėrusį pacientą reikia atidžiai stebėti dėl galimo kaulų čiulpų slopinimo ir skirti atitinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo vėžio, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EA02.

Farmakodinamika

Dazatinibas slopina BCR-ABL kinazės ir SRC šeimos kinazių aktyvumą, taip pat daugelį kitų onkogeninių kinazių, tarp jų c-KIT, efrino (EPH) receptorių kinazės ir PDGFβ receptorius. Dazatinibas yra stipriai veikiantis BCR-ABL kinazės inhibitorius, kurio poveikis pasireiškia esant subnanomolinei koncentracijai (0,6-0,8 nM). Šis vaistinis preparatas prisijungia tiek prie neaktyvios, tiek prie aktyvios konformacijos BCR-ABL fermento.

Veikimo mechanizmas

In vitro dazatinibas yra aktyvus prieš imatinibui jautrios ir jam atsparios ligos leukeminių ląstelių linijas. Šie ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad dazatinibas gali veikti ir tada, kai yra atsparumas imatinibui dėl BCR-ABL hiperekspresijos, BCR-ABL kinazės domeno mutacijų, alternatyvių signalo perdavimo kelių dalyvaujant SRC šeimos kinazėms (LYN, HCK) suaktyvėjimo ir atsparumą daugeliui vaistinių preparatų lemiančių genų hiperekspresijos. Be to, subnanomolinės dazatinibo koncentracijos slopina SRC šeimos kinazės.

Atliekant atskirus eksperimentus su graužikų LML modeliais *in vivo*, dazatinibas užkirto kelią lėtinei LML progresuoti į blastų fazę ir pailgino išgyvenamą laikotarpį pelių, kurioms buvo perkelta LML ląstelių linijų iš įvairių paciento organizmo vietų (įskaitant centrinę nervų sistemą).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

I fazės tyrimo metu hematologinis ir citogenetinis atsakas pirmiesiems 84 gydytiems pacientams, stebėtiems iki 27 mėnesių, nustatytas visose LML ir Ph+ ŪLL fazėse. Visose LML ir Ph+ ŪLL fazėse jis buvo ilgalaikis.

Norint nustatyti dazatinibo saugumą ir veiksmingumą sergant LML lėtine, akceleracijos ar blastų faze, kai yra atsparumas imatinibui arba jo netoleravimas, atlikti 4 vienos grupės nekontroliuojami atviri II fazės klinikiniai tyrimai. Vienas atsitiktinės atrankos nepalyginamasis tyrimas atliktas su lėtinės fazės pacientais, kuriems pradinis gydymas 400 ar 600 mg imatinibo doze buvo neveiksmingas. Pradinė dazatinibo dozė buvo po 70 mg 2 kartus per parą. Vaistinio preparato aktyvumui pagerinti ar toksiskumui koreguoti buvo leidžiamas dozės koregavimas (žr. 4.2 skyrių).

2 atsitiktinės atrankos atviri III fazės tyrimai atlikti dazatinibo vartojimo 1 kartą per parą veiksmingumui palyginti su vartojimu 2 kartus per parą. Be to, vienas atviras atsitiktinės atrankos palyginamasis III fazės tyrimas atliktas su suaugusiais pacientais, sirgusiais naujai diagnozuota lėtine fazės LML.

Dazatinibo veiksmingumo įrodymai pagrįsti hematologinio ir citogenetinio atsako dažniu. Papildomi dazatinibo klinikinės naudos įrodymai yra sukeliama atsako trukmė ir apskaičiuoti išgyvenimo rodikliai.

Klinikinių tyrimų metu iš viso tirta 2 712 pacientų, 23% iš jų buvo 65 metų ar vyresni, 5% – 75 metų ar vyresni.

Naujai diagnozuotos LML lėtinė fazė

Tarptautiniame atvirame daugiacentriame atsitiktinės atrankos palyginamajame III fazės tyrime dalyvavo suaugę pacientai, sirgę naujai diagnozuotos LML lėtine faze. Pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti 100 mg SPRYCEL 1 kartą per parą arba 400 mg imatinibo 1 kartą per parą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo patvirtinto visiško citogenetinio atsako (cCCyR) pasireiškimo dažnis per 12 mėn. Antrinės vertinamosios baigtys buvo cCCyR trukmė (atsako tvarumo matas), laikas iki cCCyR pasireiškimo, didžiojo molekulinio atsako (MMR, *major molecular response*) pasireiškimo dažnis, laikas iki MMR pasireiškimo, neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (PFS, *progression free survival*) ir bendras išgyventas laikotarpis (OS, *overall survival*). Kiti nagrinėti veiksmingumo duomenys buvo CCyR pasireiškimo dažnis ir visiško molekulinio atsako (CMR, *complete molecular response*) pasireiškimo dažnis. Šis tyrimas dar vyksta.

Iš viso į gydymo grupes buvo atsitiktinai įtraukta 519 pacientų (259 į SPRYCEL ir 260 į imatinibo grupę). Įtraukiant pacientus į šias grupes, buvo gerai išlaikyta pusiausvyra pagal pagrindines jų savybes: amžių (SPRYCEL grupės pacientų amžiaus mediana buvo 46 metai, imatinibo – 49; 65 metų ir vyresni buvo atitinkamai 10% ir 11%), lytį (moterų buvo atitinkamai 44% ir 37%) ir rasę (kaukaziečių buvo atitinkamai 51% ir 55%, azijiečių – 42% ir 37%). Iki gydymo Hasford rodiklio pasiskirstymas SPRYCEL ir imatinibo grupėse buvo panašus (maža rizika – atitinkamai 33% ir 34%, vidutinė rizika – 48% ir 47%, didelė rizika – 19% ir 19%).

Po bent 12 mėn. trukusio stebėjimo 85% SPRYCEL grupės ir 81% imatinibo grupės pacientų tebebuvo taikomas pirmojo pasirinkimo gydymas. Dėl ligos progresavimo per 12 mėn. SPRYCEL vartojimą nutraukė 3% ir imatinibo – 5% pacientų.

Po ne trumpesnio kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpio 60% į SPRYCEL grupę atsitiktinai atrinktų pacientų ir 63% į imatinibo grupę atsitiktinai atrinktų pacientų tebetaikytas pirmosios eilės gydymas. Per 60 mėn. dėl ligos progresavimo SPRYCEL vartojimą nutraukė 11%, imatinibo – taip pat 14% pacientų.

Veiksmingumo duomenys pateikiami 9 lentelėje. Per pirmuosius 12 gydymo mėnesių cCCyR pasireiškė statistškai patikimai didesnei SPRYCEL grupės pacientų daliai negu imatinibo. SPRYCEL

veiksmingumas nustatytas visiems pacientų pogrupiams, sudarytiems pagal amžių, lytį ir Hasford rodiklį iki gydymo.

9 lentelė. Veiksmingumo pacientams, sergantiems naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, duomenys, gauti III fazės tyrimo metu

	SPRYCEL n = 259	Imatinibas n = 260	p reikšmė
Atsako dažnis (95% PI)			
Citogenetinis atsakas			
per 12 mėn.			
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)	—
per 24 mėn.			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
per 36 mėn.			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
per 48 mėn.			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
per 60 mėn.			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Didysis molekulinis atsakas ^c			
12 mėn.	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
24 mėn.	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	—
36 mėn.	69,1% (63,1–74,7)	56,2% (49,9–62,3)	—
48 mėn.	75,7% (70,0–80,8)	62,7% (56,5–68,6)	—
60 mėn.	76,4% (70,8–81,5)	64,2% (58,1–70,1)	p = 0,0021
Santykinė rizika (angl. Hazard Ratio, HR)			
per 12 mėn. (99,99% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,55 (1,0–2,3)		p < 0,0001*
Laikas iki MMR pasireiškimo	2,01 (1,2–3,4)		p < 0,0001*
cCCyR tvarumas	0,7 (0,4–1,4)		p < 0,035
per 24 mėn. (95% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,49 (1,22–1,82)		—
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,69 (1,34–2,12)		—
cCCyR tvarumas	0,77 (0,55–1,10)		—
per 36 mėn. (95% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,48 (1,22–1,80)		—
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,59 (1,28–1,99)		—
cCCyR tvarumas	0,77 (0,53–1,11)		—
per 48 mėn. (95% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,45 (1,20–1,77)		—
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,55 (1,26–1,91)		—
cCCyR tvarumas	0,81 (0,56–1,17)		—
per 60 mėn. (95% PI)			

9 lentelė. Veiksmingumo pacientams, sergantiems naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, duomenys, gauti III fazės tyrimo metu

	SPRYCEL n = 259	Imatinibas n = 260	p reikšmė
Atsako dažnis (95% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,46 (1,20-1,77)		p= 0,0001
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,54 (1,25-1,89)		p < 0,0001
cCCyR tvarumas	0,79 (0,55-1,13)		p= 0,1983

^a Patvirtintas visiškas citogenetinis atsakas (cCCyR, *confirmed complete cytogenetic response*) apibrėžtas kaip 2 kartus iš eilės su ne mažesne kaip 28 parų pertrauka nustatytas atsakas.

^b Visiškas citogenetinis atsakas (CCyR, *complete cytogenetic response*) buvo nustatomas vienu kaulų čiulpų citogenetiniu tyrimu.

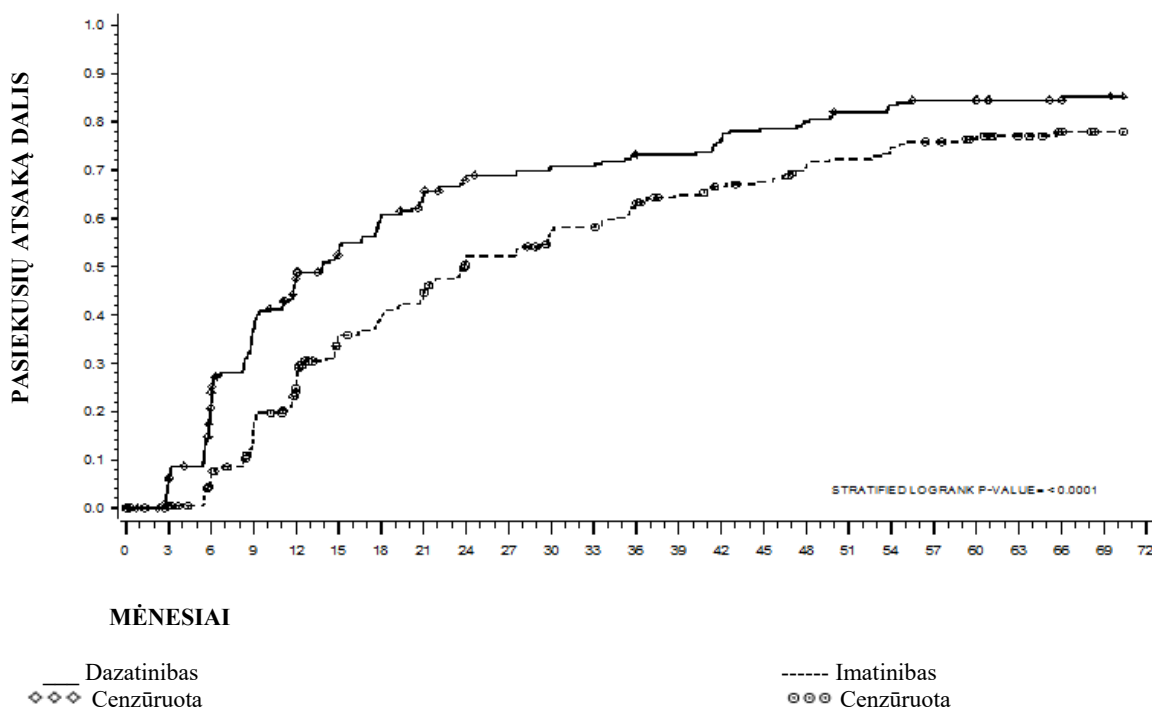
^c Didysis molekulinis atsakas (MMR, *major molecular response*) (bet kuriuo laiku) apibrėžtas kaip BCR-ABL periferinio kraujo mėginiuose RQ-PCR metodu (standartizuotas pagal tarptautinę skalę) $\leq 0,1\%$. Pateikiami kumuliaciniai duomenys, atspindintys minimalios trukmės stebėjimą nurodyto laikotarpio ribose.

* Koreguota pagal Hasford rodiklį; rodo statistinį reikšmingumą pagal iš anksto numatytą nominalų reikšmingumo lygmenį. PI – pasikliautinis intervalas.

Po 60 mėn. stebėjimo SPRYCEL grupės pacientams, kuriems buvo patvirtintas CCyR, laikotarpio iki cCCyR pasireiškimo mediana buvo 3,1 mėn., imatinibo grupės – 5,8 mėn. Po 60 mėn. stebėjimo SPRYCEL grupės pacientams, kuriems nustatytas MMR, laikotarpio iki MMR pasireiškimo mediana buvo 9,3 mėn., imatinibo grupės – 15,0 mėn. Šie duomenys atitiko gautus po 12, 24 ir 36 mėn.

Laikas iki MMR pasireiškimo pavaizduotas grafiškai 1 pav. Laikas iki MMR dazatinibo vartojusiems pacientams buvo nuosekliai trumpesnis negu vartojusiems imatinibo.

1 pav. Kaplan-Meier metodu apskaičiuotas laikas iki didžiojo molekulinio atsako (MMR) pasireiškimo

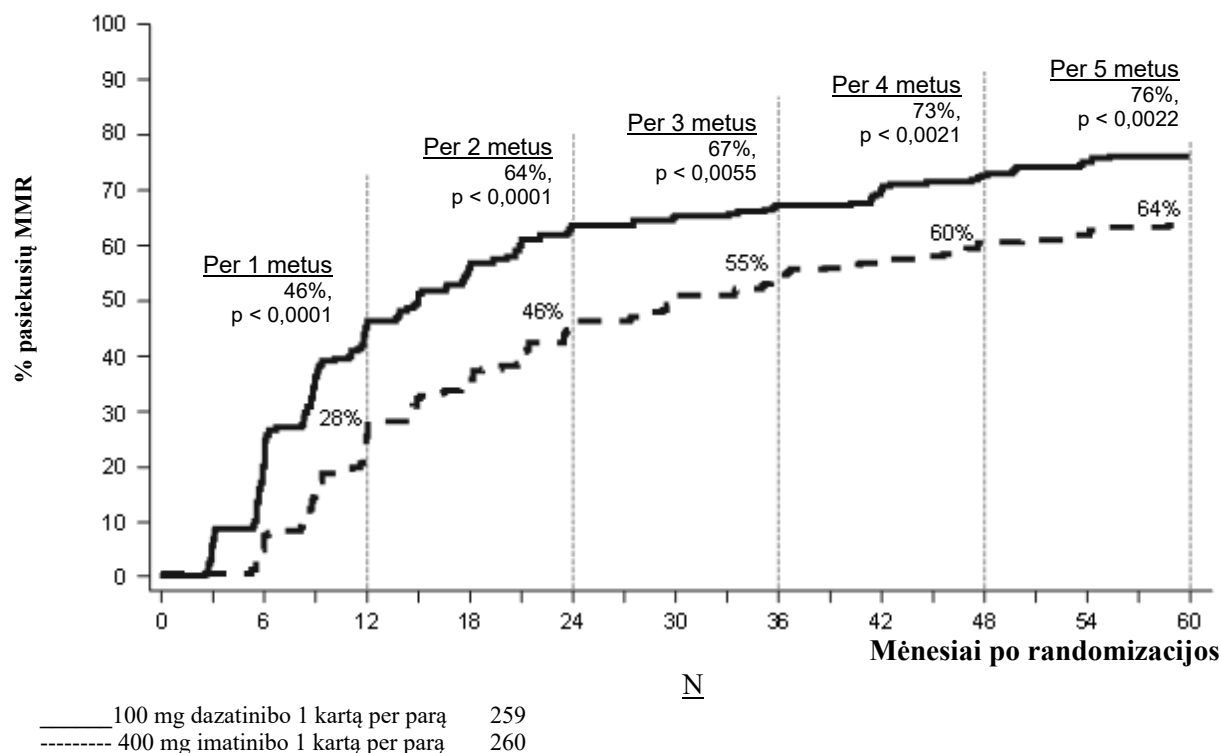


GRUPĖ (95% PI)	PASIEKĖ ATSAKĄ / ATSIKINTAI ATRINKTA	RIZIKOS SANTYKIS
Dazatinibo	198/259	
Imatinibo	167/260	
Dazatinibas geriau už imatinibą		1,54 (1,25 – 1,89)

SPRYCEL ir imatinibo grupių pacientams cCCyR pasireiškimo dažniai per 3 mėn. (atitinkamai 54% ir 30%), 6 mėn. (70% ir 56%), 9 mėn. (75% ir 63%), 24 mėn. (80% ir 74%), 36 mėn. (83% ir 77%), 48 mėn. (83% ir 79%) ir 60 mėn. (83% ir 79%) buvo tokie, kokių reikėtų tikėtis atsižvelgiant į pagrindinę vertinamąją baigtį. MMR pasireiškimo dažniai SPRYCEL ir imatinibo grupių pacientams per 3 mėn. (atitinkamai 8% ir 0,4%), 6 mėn. (27% ir 8%), 9 mėn. (39% ir 18%), 12 mėn. (46% ir 28%), 24 mėn. (64% ir 46%), 36 mėn. (67% ir 55%), 48 mėn. (73% ir 60%) ir 60 mėn. (76% ir 64%) taip pat buvo tokie, kokių reikėtų tikėtis atsižvelgiant į pagrindinę vertinamąją baigtį.

MMR dažniai numatytais momentais grafiškai pavaizduoti 2 pav. Dazatinibo vartojusiems pacientams MMR dažniai buvo nuosekliai didesni negu vartojusiems imatinibo.

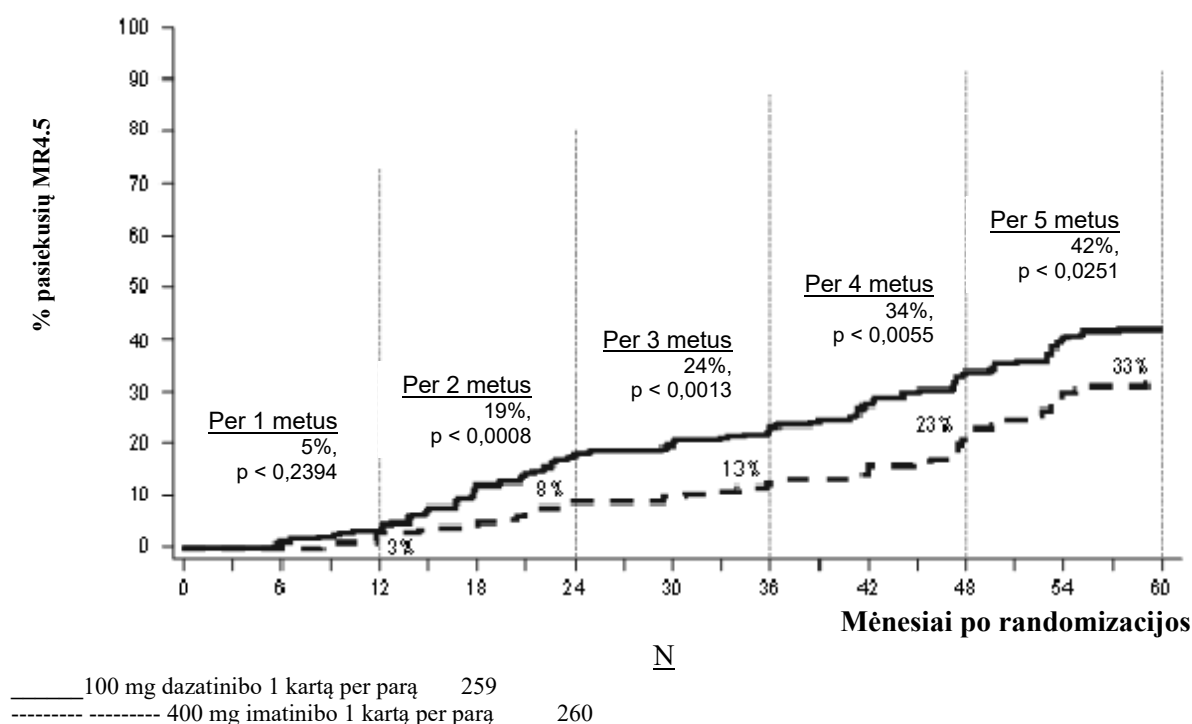
2 pav. MMR dažniai laikui bėgant visų III fazės tyrimui randomizuotų pacientų, sirgusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, duomenimis



Bet kuriuo laiku BCR-ABL santykį $\leq 0,01\%$ (4 log sumažėjimą) pasiekė daugiau SPRYCEL negu imatinibo grupės pacientų (54,1% plg. su 45%). Bet kuriuo laiku BCR-ABL santykį $\leq 0,0032\%$ (4,5 log sumažėjimą) taip pat pasiekė daugiau SPRYCEL negu imatinibo grupės pacientų (44% plg. su 34%).

MR4.5 dažniai laikui bėgant grafiškai pavaizduoti 3 pav. Dazatinibo vartojusiems pacientams MR4.5 dažniai įvairiais momentais buvo nuosekliai didesni negu vartojusiems imatinibo.

3 pav. MR4.5 dažniai laikui bėgant visų III fazės tyrimui randomizuotų pacientų, sirgusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, duomenimis



Visų rizikos grupių MMR dažnis pagal Hasford rodiklį bet kuriuo laiku SPRYCEL grupėje buvo didesnis negu imatinibo (mažos rizikos pacientų – 90% ir 69%, vidutinės rizikos – 71% ir 65%, didelės rizikos – atitinkamai 67% ir 54%).

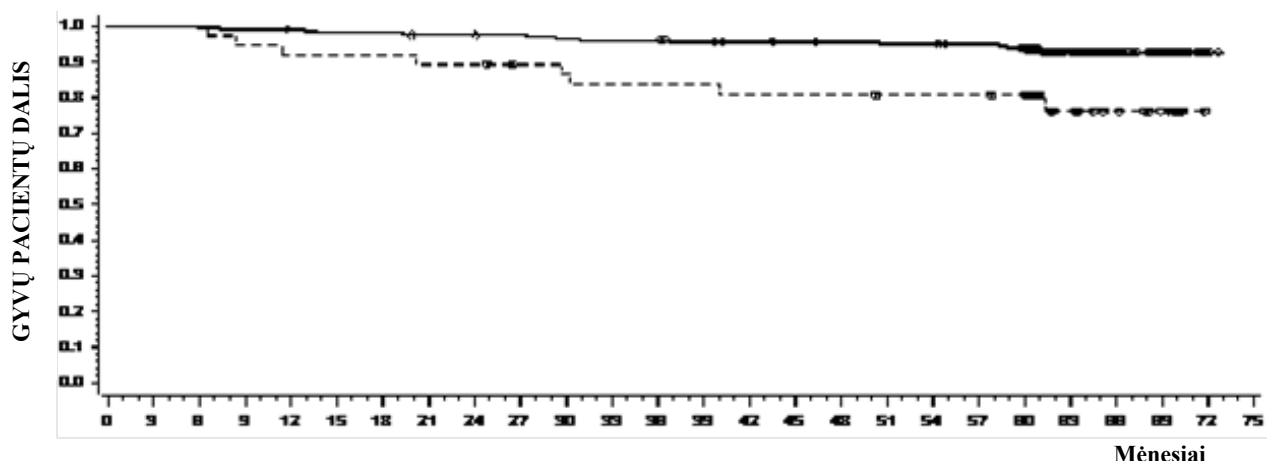
Papildoma analizė parodė, kad ankstyvą molekulinį atsaką, apibūdinamą kaip BCR-ABL kiekis $\leq 10\%$ po 3 mėn., pasiekė daugiau dazatinibą (84%) negu imatinibą vartojusių pacientų (64%). Ankstyvą molekulinį atsaką pasiekusiems pacientams nustatyta mažesnė transformacijos rizika bei geresnis išgyvenimas neprogresuojant ligai (PFS) ir bendras išgyvenimas (OS) (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Dazatinibą vartoję pacientai, kurių BCR-ABL po 3 mėn. buvo $\leq 10\%$ ir $> 10\%$

Dazatinibas (N = 235)	Pacientai, kurių BCR-ABL po 3 mėn. buvo $\leq 10\%$	Pacientai, kurių BCR-ABL po 3 mėn. buvo $> 10\%$
Pacientų skaičius (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformacijų skaičius po 60 mėn., n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
60 mėn. PFS rodiklio dažnis (95% PI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
60 mėn. OS rodiklio dažnis (95% PI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

OS numatytais momentais grafiškai pavaizduoti 4 pav. Dazatinibo vartojusių pacientų, po 3 mėn. pasiekusių BCR-ABL $\leq 10\%$, OS buvo nuosekliai didesnis negu nepasiekusiųjų.

4 pav. Bendrojo išgyvenimo vartojant dazatinibą kreivės priklausomai nuo BCR-ABL kiekio ($\leq 10\%$ ar $> 10\%$) po 3 mėn. naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML III fazės tyrimo metu



Riziką turintys pacientai

≤10%	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	18	18	17	17	17	17	9	5	2	3	0
>10%	8	8	7	6	5	3	3	1	1	0	8	7	7	4	2	1	0	9	9	7	1	6	4	9	0
%	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	1	1	6	0

— $\leq 10\%$ - - - - - $> 10\%$
 ◆◆◆ Cenzūruota ○○○ Cenzūruota

Grupė PI)	Mirčių skaičius/pacientų skaičius	Mediana (95% PI)	Rizikos santykis (95%)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	0,29 (0,12 – 0,69)
$> 10\%$	8/37	.(. - .)	

Ligos progresavimas apibrėžtas kaip nepaisant tinkamo gydymo padidėjęs leukocitų skaičius, CHR, dalinio CyR arba CCyR išnykimas, progresavimas į akceleruotą ar blastų fazę arba mirtis. Apskaičiuotas dazatinibo ir imatinibo grupių pacientų 60 mėn. PFS dažnis buvo vienodas - 88,9% (PI - 84-92,4%). Transformaciją į akceleruotą ar blastų fazę per 60 mėn. patyrė mažiau dazatinibą ($n = 8$, t.y. 3%) negu imatinibą ($n = 15$, t.y. 5,8%) vartojusių pacientų. Apskaičiuota 60 mėn. išgyvenusių dazatinibą vartojusių pacientų dalis sudarė 90,9% (PI - 86,6-93,8%), vartojusių imatinibą - 89,6% (PI - 85,2-92,8%). Dazatinibo ir imatinibo vartojusių pacientų OS (HR 1,01, 95% PI 0,58-1,73, $p = 0,9800$) ir PFS (HR 1,00, 95% PI 0,58-1,72, $p = 0,9998$) nesiskyrė.

Pacientams, kuriems užfiksuotas ligos progresavimas, arba kurie nutraukė dazatinibo ar imatinibo vartojimą, ir kurių kraujo mėginiai buvo turimi, atliktas jų tyrimas BCR-ABL sekai nustatyti. Abiejų grupių pacientams mutacijų rasta panašiu dažnumu. Dazatinibą vartojusiems pacientams rasta T315I, F317I/L ir V299L mutacijų, o imatinibo – skirtingo spektro. Esant T315I mutacijai dazatinibas neturėtų būti veiksmingas (remiantis duomenimis *in vitro*).

LML lėtinė fazė (ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga sirgę arba jo netoleravę pacientai)

Su imatinibui atspariais arba jo netoleruojančiais pacientais atlikti 2 klinikiniai tyrimai, kurių metu pagrindinis gydymo veiksmingumo rodiklis buvo didysis citogenetinis atsakas (MCyR, Major Cytogenetic Response).

I-asis tyrimas

Atviras, atsitiktinės atrankos, nepalyginamasis daugiacentris tyrimas atliktas su pacientais, kuriems pradinis gydymas 400 mg arba 600 mg imatinibo doze buvo neveiksmingas. Jie buvo atsitiktinai parinkti (2:1) vartoti dazatinibą (po 70 mg 2 kartus per parą) arba imatinibą (po 400 mg 2 kartus per parą). Perėjimas į kitą gydymo grupę buvo leidžiamas nustačius ligos progresavimą arba vaistinio preparato netoleravimą, kurio nebuvo galima sureguliuoti modifikuojant dozę. Pagrindinis gydymo veiksmingumo rodiklis buvo MCyR po 12 savaičių. Turimi 150 pacientų stebėjimo duomenys: 101

pacientas buvo atsitiktinai parinktas vartoti dazatinibą, 49 - imatinibą (imatinibui buvo atspari visų pacientų liga). Laikotarpio nuo diagnozės nustatyto iki atsitiktinio įtraukimo į vieną iš grupių mediana dazatinibo grupės pacientams buvo 64 mėn., imatinibo – 52 mėn. Visi pacientai iki tol buvo ekstensyviai gydyti. Visiškas hematologinis atsakas (CHR, complete haematologic response) imatinibui anksčiau buvo pasireiškęs 93% visos pacientų populiacijos. MCyR anksčiau buvo pasireiškęs 28% į imatinibo grupę ir 29% į dazatinibo grupę įtrauktų pacientų. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 23 mėn. (iki šiol 44% pacientų vartojo vaistinį preparatą ilgiau kaip 24 mėn.), imatinibo – 3 mėn. (iki šiol 10% pacientų vartojo vaistinį preparatą ilgiau kaip 24 mėn.). Iki vaistinio preparato kryžminio keitimo visiškas hematologinis atsakas pasireiškė 93% dazatinibo grupės ir 82% imatinibo grupės pacientų.

Po 3 mėnesių MCyR dažniau nustatytas dazatinibo grupės pacientams (36%) negu imatinibo (29%). Visiškas citogenetinis atsakas (CCyR) pasireiškė 22% dazatinibo grupės ir tik 8% imatinibo grupės pacientų. Po ilgesnio gydymo ir stebėjimo laikotarpio (jo mediana - 24 mėn.) MCyR pasireiškė 53% dazatinibą (CCyR - 44%) ir 33% imatinibą vartojusių pacientų (CCyR - 18%) iki vaistinio preparato kryžminio keitimo. Skaiciuojant tik tuos pacientus, kurie iki įtraukimo į šį tyrimą vartojo 400 mg imatinibo dozę, MCyR pasireiškė 61% dazatinibo grupės ir 50% imatinibo grupės pacientų. Apskaičiavus Kaplan-Meier metodu, pacientų, kuriems MCyR išliko 1 metus, dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 92% (95% pasikliautinis intervalas – 85-100%) (CCyR 97%, 95% pasikliautinis intervalas – 92-100%), tarp vartojusių imatinibą – 74% (95% pasikliautinis intervalas – 49-100%) (CCyR 100%). Pacientų, kuriems MCyR išliko 18 mėn., dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 90% (95% pasikliautinis intervalas – 82-98%) (CCyR 94%, 95% pasikliautinis intervalas – 87-100%), tarp vartojusių imatinibą – 74% (95% pasikliautinis intervalas – 49-100%) (CCyR – 100%).

Apskaičiavus Kaplan-Meier metodu, pacientų, kurie ligai neprogresuojant išgyveno bent 1 metus, dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 91% (95% pasikliautinis intervalas - 85-97%), tarp vartojusių imatinibą – 73% (95% pasikliautinis intervalas - 54-91%). Pacientų, kurie ligai neprogresuojant išgyveno bent 2 metus, dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 86% (95% pasikliautinis intervalas – 78-93%), tarp vartojusių imatinibą – 65% (95% pasikliautinis intervalas - 43-87%).

Iš viso 43% dazatinibo grupės ir 82% imatinibo grupės pacientų gydymas pasidarė neveiksmingas, t.y. liga progresavo arba dėl terapinio atsako nebuvimo, tiriamojo vaistinio preparato netoleravimo ir kt. priežasčių, pacientą teko perkelti į tyrimo kryžminę grupę.

Didžiojo molekulinio atsako dažnis (major molecular response) (apibūdinamas kaip BCR-ABL ir kontrolinių kopijų santykis periferinio kraujo mėginiuose RQ-PCR metodu $\leq 0,1\%$) iki kryžminio vaistinio preparato keitimo buvo 29% vartojant dazatinibą ir 12% vartojant imatinibą.

2-asis tyrimas

Atviras vienos grupės daugiacentris tyrimas su pacientais, kurie sirgo imatinibui atsparia liga arba jo netoleravo (t.y. pacientai, kuriems didelis toksiškumas, pasireiškęs gydymo imatinibu metu, sukliudė tęsti šį gydymą).

Iš viso 387 pacientai vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (288 liga buvo atspari imatinibui, 99 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 61 mėn. Dauguma (53%) pacientų iki tol imatinibą vartojo ilgiau kaip 3 metus. Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė atsparumas (72%), vartojo > 600 mg imatinibo. Anksčiau kartu su imatinibu 35% pacientų taikyta citotoksinė chemoterapija, 65% vartojo interferoną, 10% buvo persodinta kamieninių ląstelių. 38% pacientų iki gydymo buvo nustatyta atsparumą imatinibui lemiančių mutacijų. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 24 mėn., 51% pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje. MCyR pasireiškė 55% pacientų, sirgusių imatinibui atsparia ligos forma, ir 82% imatinibo netoleravusių pacientų. Per vėlesnį bent 24 mėn. trukmės stebėjimo laikotarpį liga progresavo ir MCyR trukmės medianos nebuvo pasiekta 21 iš 240 pacientų, kuriems pasireiškė MCyR.

Apskaičiavus Kaplan-Meier metodu, 95% (95% pasikliautinis intervalas - 92-98%) pacientų MCyR išliko bent 1 metus, 88% (95% pasikliautinis intervalas - 83-93%) – bent 2 metus. Pacientų, kuriems CCyR išliko bent 1 metus, dalis buvo 97% (95% pasikliautinis intervalas – 94-99%), bent 2 metus –

90% (95% pasikliautinis intervalas - 86-95%). 42% pacientų, sirgusių imatinibui atsparia ligos forma (jiems anksčiau vartojus imatinibą MCyR nepasireiškė, n = 188), vartojant dazatinibą pasireiškė MCyR.

38% į šį tyrimą įtrauktų pacientų buvo nustatytos 45 įvairios BCR-ABL mutacijos. Visiškas hematologinis atsakas ar MCyR pasireiškė pacientams, turintiems įvairių BCR-ABL mutacijų, susijusių su atsparumu imatinibui, išskyrus T315I. Pacientams, kuriems iki gydymo buvo rasta BCR-ABL mutacijų, P-kilpos mutacijų ir kuriems mutacijų nerasta, MCyR dažnis po 2 metų buvo panašus (atitinkamai 63%, 61% ir 62%).

Imatinibui atsparia ligos forma sirgusių pacientų, kurie ligai neprogresuojant išgyveno bent 1 metus, apskaičiuotoji dalis buvo 88% (95% pasikliautinis intervalas - 84-92%), bent 2 metus - 75% (95% pasikliautinis intervalas - 69-81%). Imatinibo netoleravusių pacientų, kurie ligai neprogresuojant išgyveno bent 1 metus, apskaičiuotoji dalis buvo 98% (95% pasikliautinis intervalas - 95-100%), bent 2 metus - 94% (95% pasikliautinis intervalas - 88-99%).

Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 45% (imatinibui atsparia ligos forma sirgusiems pacientams - 35%, imatinibo netoleravusiems - 74%).

LML akceleracijos fazė

Atliktas atviras vienos grupės daugiacentrinis tyrimas su pacientais, kurie netoleravo imatinibo arba sirgo jam atsparia liga. Iš viso 174 pacientai vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (161 liga buvo atspari imatinibui, 13 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 82 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 14 mėn., 31% pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 46% (nustatytas 41 pacientui, kuriam pasireiškė CCyR). Kiti veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje.

LML mieloidinių blastų fazė

Atliktas atviras vienos grupės daugiacentrinis tyrimas su pacientais, kurie netoleravo imatinibo arba sirgo jam atsparia liga. Iš viso 109 pacientai vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (99 liga buvo atspari imatinibui, 10 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 48 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 3,5 mėn., 12% pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 68% (nustatytas 19 pacientų, kuriems pasireiškė CCyR). Kiti veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje.

Limfoidinių blastų fazės LML ir Ph+ ŪLL

Atliktas atviras vienos grupės daugiacentrinis tyrimas su LML limfoidinių blastų faze ir Ph+ ŪLL sergančiais pacientais, kurie anksčiau netoleravo imatinibo arba sirgo jam atsparia liga. Iš viso 48 pacientai, sergantys LML limfoidinių blastų faze, vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (42 liga buvo atspari imatinibui, 6 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 28 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 3 mėn., 2% pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 50% (nustatytas visiems 22 gydytiems pacientams, kuriems pasireiškė CCyR). Be to, po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą vartojo 46 Ph+ ŪLL sirgę pacientai (44 liga buvo atspari imatinibui, 2 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 18 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 3 mėn., 7% pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 52% (nustatytas visiems 25 gydytiems pacientams, kuriems pasireiškė CCyR). Kiti veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje. Didysis hematologinis atsakas (MaHR) pasireiškė greitai (LML limfoidinių blastų faze sergantiems pacientams dažniausiai per 35 dienas, sergantiems Ph+ ŪLL - per 55 dienas po pirmojo dazatinibo vartojimo).

11 lentelė. SPRYCEL veiksmingumas II fazės vienos grupės klinikinių tyrimų metu ^a

	Lėtinė (n = 387)	Akceleracij os (n = 174)	Mieloidinių blastų (n = 109)	Limfoidinių blastų (n = 48)	Ph+ ŪLL (n = 46)
Hematologinio atsako dažnis ^b (%)					
MaHR (95% PI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% PI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% PI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
MaHR trukmė (% Kaplan-Meier metodu)					
1 metai	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 metai	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Citogenetinis atsakas ^c (%)					
MCyR (95% PI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% PI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Išgyvenimas (% Kaplan-Meier metodu)					
Be ligos					
progresavimo					
1 metai	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 metai	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Iš viso					
1 metai	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 metai	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Šioje lentelėje pateikiami duomenys gauti vartojant pradinę 70 mg 2 kartus per parą dozę. Rekomenduojamą pradinę dozę žr. 4.2 skyriuje.

^a Paryškinti pagrindinių veiksmingumo rodiklių duomenys.

^b Hematologinio atsako kriterijai (visi atsakai patvirtinti po 4 savaičių): didysis hematologinis atsakas (MaHR) = visiškai hematologinis atsakas (CHR) + nėra leukemiją rodančių duomenų (NEL):

CHR (lėtinė LML): leukocitų skaičius $\leq$ institucijos VNR, trombocitų $< 450\,000/\text{mm}^3$, periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, mielocitų ir metamielocitų suma periferiniame kraujyje $< 5\%$, bazofilų periferiniame kraujyje $< 20\%$; nėra ekstramedulinių židinių.

CHR (progresavusi LML ir Ph+ ŪLL): leukocitų $\leq$ institucijos VNR, absoliutus neutrofilų skaičius $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitų $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, blastų kaulų čiulpuose $\leq 5\%$, mielocitų ir metamielocitų suma periferiniame kraujyje $< 5\%$, bazofilų periferiniame kraujyje $< 20\%$; nėra ekstramedulinių židinių.

NEL: tie patys kriterijai kaip CHR, tačiau absoliutus neutrofilų skaičius $\geq 500/\text{mm}^3$ ir $< 1\,000/\text{mm}^3$ arba trombocitų $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ ir $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.

^c Citogenetinio atsako kriterijai: visiškai (0% Ph+ metafazių) arba dalinis ($> 0\%-35\%$). Didysis citogenetinis atsakas (MCyR) (0%-35%) apima visišką ir dalinį atsaką.

n/a = neskaičiuota, PI = pasikliautinis intervalas, VNR = viršutinė normos riba.

Pacientų, kuriems po dazatinibo vartojimo transplantuoti kaulų čiulpai, gydymo rezultatai pilnutinai neiširti.

III fazės klinikiniai tyrimai su LML lėtine, akceleracijos ar mieloidinių blastų faze arba Ph+ ŪLL sergančiais pacientais, kurių liga buvo atspari gydymui imatinibu arba kurie jo netoleravo

Atlikti 2 atsitiktinės atrankos atviri tyrimai dazatinibo, vartojamo 1 kartą per parą, saugumui ir veiksmingumui, palyginus su 2 kartus per parą vartojamu dazatinibu, įvertinti. Žemiau pateikiami bent 2 metų ir 7 metų stebėjimo duomenys (skaičiuojant nuo dazatinibo vartojimo pradžios).

I-asis tyrimas

LML lėtinės fazės tyrimo metu pirminis gydymo veiksmingumo tyrimo tikslas buvo imatinibui atsparių pacientų MCyR, svarbiausias antrinis gydymo veiksmingumo tyrimo tikslas - imatinibui atsparių pacientų MCyR pagal suminę paros dozę. Kiti antriniai tyrimo tikslai buvo MCyR trukmė, be ligos progresavimo išgyventas laikotarpis ir bendroji išgyvenimo trukmė. Iš viso 670 pacientų, tarp kurių 497 buvo atsparūs imatinibui, buvo atsitiktinai suskirstyti į 100 mg dazatinibo 1 kartą per parą, 140 mg 1 kartą per parą, po 50 mg 2 kartus per parą ir po 70 mg 2 kartą per parą grupes. Toliau gydytų pacientų, stebėtų bent 5 metus (n = 205), gydymo trukmės mediana buvo 59 mėn. (diapazonas - 28-66 mėn.). Po 7 stebėjimo metų visų pacientų gydymo trukmės mediana buvo 29,8 mėn. (diapazonas nuo < 1 iki 92,9 mėn.).

Nustatyta, kad dasatinibas buvo veiksmingas visose grupėse, o veiksmingumas pagal pirminį gydymo tikslą šį vaistinių preparatą vartojant 1 kartą per parą buvo panašus (ne mažesnis), kaip jį vartojant 2 kartus per parą (MCyR skirtumas 1,9%, jo 95% pasikliautinis intervalas – nuo –6,8% iki 10,6%), tačiau vartojant 100 mg kartą per parą saugumas ir toleravimas buvo geresni. Veiksmingumo duomenys pateikiami 12 ir 13 lentelėse.

12 lentelė. SPRYCEL veiksmingumas III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu imatinibui atsparia lėtinės fazės LML sergantiems arba jo netoleravusiems pacientams (2 metų duomenys) ^a

Visi pacientai	n = 167
Imatinibui atsparūs pacientai	n = 124
Hematologinis atsakas ^b (%) (95% PI)	
CHR	92% (86-95)
Citogenetinis atsakas ^c (%) (95% PI)	
MCyR	
Visi pacientai	63% (56-71)
Imatinibui atsparūs pacientai	59% (50-68)
CCyR	
Visi pacientai	50% (42-58)
Imatinibui atsparūs pacientai	44% (35-53)
Didysis molekulinis atsakas pacientams, pasiekusiems CCyR^d (%) (95% PI)	
Visi pacientai	69% (58-79)
Imatinibui atsparūs pacientai	72% (58-83)

^a Duomenys gauti vartojant rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę.

^b Hematologinio atsako kriterijai (visi atsakai patvirtinti po 4 savaitių) – visiškai hematologinis atsakas (CHR) sergant LML: leukocitų ≤ institucijos VNR, trombocitų < 450 000/mm³, periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, mielocitų ir metamielocitų suma periferiniame kraujyje < 5%, bazofilų periferiniame kraujyje < 20%, nėra ekstramedulinių židinių.

^c Citogenetinio atsako kriterijai: visiškai (0% Ph+ metafazių) arba dalinis (nuo > 0% iki 35%). MCyR (0–35%) apima visišką ir dalinį atsaką.

^d Didžiojo molekulinio atsako kriterijai: apibrėžtas kaip BCR-ABL / kontrolinių transkriptų periferinio kraujo mėginiuose RQ-PCR metodu ≤ 0,1%.

13 lentelė. SPRYCEL ilgalaikis veiksmingumas III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu imatinibui atsparia lėtinės fazės LML sergantiems arba jo netoleravusiems pacientams
a

	Minimalus stebėjimo laikotarpis			
	1 metai	2 metai	5 metai	7 metai
Didysis molekulinis atsakas				
Visi pacientai	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinibui atsparūs pacientai	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatinibo netoleravę pacientai	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Išgyvenimas neprogresuojant ligai b				
Visi pacientai	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Imatinibui atsparūs pacientai	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Imatinibo netoleravę pacientai	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Bendras išgyvenimas				
Visi pacientai	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Imatinibui atsparūs pacientai	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Imatinibo netoleravę pacientai	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Duomenys gauti vartojant rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę.

^b Progresavimas buvo konstatuojamas didėjant leukocitų skaičiui, išnykus CHR arba MCyR, $\geq 30\%$ padaugėjus Ph+ metafazių, patvirtinus transformaciją į akceleracijos ar blastų fazę arba pacientui mirus. Apskaičiuojant išgyvenimą be ligos progresavimo buvo analizuojami numatytų gydyti pacientų duomenys, o pacientai buvo stebimi iki atitinkamų įvykių, įskaitant vėlesnį gydymą.

Skaičiuojant Kaplan-Meier metodu, 100 mg dazatinibo 1 kartą per parą vartojusių pacientų, kuriems MCyR išliko 18 mėn., buvo 93% (95% pasikliautinis intervalas: 88%-98%).

Taip pat buvo vertintas veiksmingumas imatinibo netoleravusiems pacientams. Šios populiacijos pacientams, vartojusiems 100 mg 1 kartą per parą, MCyR pasireiškė 77%, CCyR – 67% atvejų.

2-asis tyrimas

Progresavusios fazės LML ir Ph+ĪLL tyrimo metu pirminis tyrimo tikslas buvo MaHR. Iš viso 611 pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į 140 mg dazatinibo 1 kartą per parą ir po 70 mg 2 kartus per parą grupes. Gydymo trukmės mediana buvo maždaug 6 mėn. (diapazonas - nuo 0,03 iki 31 mėnesių).

Nustatyta, kad veiksmingumas pagal pirminį tyrimo tikslą šį vaistinį preparatą vartojant 1 kartą per parą yra panašus (ne mažesnis), kaip jį vartojant 2 kartus per parą (MaHR skirtumas 0,8%, 95% pasikliautinis intervalas - nuo 7,1% iki 8,7%), tačiau 140 mg 1 kartą per parą dozės saugumas ir toleravimas buvo geresni.

Atsako dažnis pateikiamas 14 lentelėje.

14 lentelė. SPRYCEL veiksmingumas III fazės dozės optimizavimo tyrime progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams (2 metų duomenys)^a

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

^a Duomenys gauti vartojant rekomenduojamą pradinę 140 mg 1 kartą per parą dozę (žr. 4.2 skyrių).

^b Hematologinio atsako kriterijai (visais atvejais atsakas patvirtintas po 4 savaičių): didysis hematologinis atsakas (MaHR) = visiškai hematologinis atsakas (CHR) + nėra leukemiją rodančių duomenų (NEL)

CHR: leukocitų ≤ institucijos VNR, absoliutus neutrofilų skaičius ≥ 1 000/mm³, trombocitų ≥ 100 000/mm³; periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, kaulų čiulpuose blastų ≤ 5%, periferiniame kraujyje mielocitų + metamielocitų < 5%, bazofilų < 20%; nėra ekstramedulinių židinių
NEL: tie patys kriterijai kaip CHR, tačiau absoliutus neutrofilų skaičius ≥ 500/mm³ ir < 1 000/mm³ arba trombocitų ≥ 20 000/mm³ ir ≤ 100 000/mm³.

^c Didysis citogenetinis atsakas apima visišką (MCyR) (0% Ph+ metafazių) ir dalinį (> 0%-35% Ph+ metafazių) atsaką. PI = pasikliautinis intervalas, VNR = viršutinė normos riba.

Pacientai, sirgę LML akceleracijos faze ir vartoję 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės medianos ir bendro išgyvenimo medianos nepasiekė, o jų PFS mediana buvo 25 mėn.

LML mieloidinių blastų faze sirgusių pacientų, vartojusių 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės mediana buvo 8 mėn. Be ligos progresavimo išgyvento laikotarpio mediana buvo 4 mėn., bendro išgyvento laikotarpio mediana – 8 mėn. LML limfoidinių blastų faze sirgusių pacientų, vartojusių 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės mediana buvo 5 mėn. Be ligos progresavimo išgyvento laikotarpio mediana buvo 5 mėn., bendro išgyvento laikotarpio mediana – 11 mėn.

Ph+ ŪLL sirgusių pacientų, vartojusių 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės mediana buvo 5 mėn., ligai neprogresuojant išgyvento laikotarpio mediana – 4 mėn., o bendro išgyvento laikotarpio mediana – 7 mėn.

Vaikų populiacija

LML sergantys vaikai

Iš 130 pacientų, dalyvavusių 2 pediatriškuose tyrimuose (I fazės atvirame nerandomizuotame dozės diapazono nustatymo ir II fazės atvirame nerandomizuotame), 84 (visi dalyvavo II fazės tyrime) sirgo naujai diagnozuota LML LF, o 46 (17 dalyvavusių I fazės tyrime ir 29 dalyvavusiems II fazės tyrime) anksčiau buvo pasireiškęs atsparumas imatinibui arba jo netoleravimas. 97 iš 130 LML LF sirgusių vaikų vartojo SPRYCEL tablečių (60 mg/m² 1 kartą per parą; tiems, kurių kūno paviršiaus plotas didelis, didžiausia dozė buvo 100 mg 1 kartą per parą). Gydytas tęstas tol, kol liga pradės progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo visiškai citogenetinis atsakas (CCyR), didysis citogenetinis atsakas (MCyR) ir didysis molekulinis atsakas (MMR). Veiksmingumo duomenys pateikiami 14 lentelėje. Veiksmingumo duomenys pateikiami 15 lentelėje.

15 lentelė. SPRYCEL veiksmingumas LML LF sergantiems vaikams. Kumuliaciniai atsako duomenys per laiką minimaliu stebėjimo laikotarpiu

	3 mėn.	6 mėn.	12 mėn.	24 mėn.
CCyR				
(95% PI)				
Nauja diagnozė (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)
Anksčiau vartoję imatinibą (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% PI)				
Nauja diagnozė (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)
Anksčiau vartoję imatinibą (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% PI)				
Nauja diagnozė (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)
Anksčiau vartoję imatinibą (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 Naujai diagnozuota LML LF sirgę pacientai, kurie vartojo tablečių per burną II fazės pediatriinio tyrimo metu.

^b Atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą anksčiau patyrę LML LF sirgę pacientai, kurie vartojo tablečių per burną I fazės ir II fazės pediatriinių tyrimų metu.

I fazės pediatriinio tyrimo metu 17 LML LF sirgusių pacientų, anksčiau patyrusių atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, PFS mediana per bent 7 stebėjimo metus buvo 53,6 mėn., o OS dažnis – 82,4 %.

II fazės pediatriinio tyrimo duomenimis, apskaičiuotas 24 mėn. PFS dažnis 51 pacientui, sirgusiam naujai diagnozuota LML LF ir vartojusiam tablečių per burną, buvo 94 % (82,6-98,0), o 29 LML LF sirgusiems pacientams, anksčiau patyrusiems atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą – 81,7 % (61,4-92,0). Po 24 stebėjimo mėnesių naujai diagnozuota liga sirgusių pacientų OS buvo 100 %, o anksčiau patyrusių atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą – 96,6 %.

II fazės pediatriinio tyrimo metu vieno paciento, sirgusio naujai diagnozuota liga, ir dviejų pacientų, anksčiau patyrusių atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, liga progresavo į LML blastų fazę.

33 naujai diagnozuota LML LF sirgę vaikai vartojo 72 mg/m² SPRYCEL miltelių geriamajai suspensijai. Jų ekspozicija buvo 30 % mažesnė negu vartojant rekomenduojamą dozę (žr. SPRYCEL miltelių geriamajai suspensijai preparato charakteristikų santraukos 5.2 skyrių). Šiems pacientams CCyR po 12 mėn. buvo 87,9 % (95 % PI – nuo 71,8 iki 96,6), o MMR – 45,5 % (95 % PI – nuo 28,1 iki 63,6).

LML LF sirgusiems vaikams, kurie vartojo dazatinibą po imatinibo, gydymo pabaigoje rastos T315A, E255K ir F317L mutacijos, bet E255K ir F317L mutacijų buvo ir prieš pradedant gydyti. Naujai diagnozuota LML LF sirgusiems pacientams gydymo pabaigoje mutacijų nerasta.

ÜLL sergantys vaikai

SPRYCEL derinio su chemoterapija veiksmingumas vyresniems kaip 1 metų vaikams, sergantiems naujai diagnozuota Ph+ ÜLL, tirtas pagrindinio pediatriinio tyrimo metu.

Daugelio centrų, ankstesniais duomenimis kontroliuoto, II fazės tyrimo metu 106 vaikai, sirgę naujai diagnozuota Ph+ ŪLL (iš jų 104 Ph+ ŪLL buvo patvirtinta), iki 24 mėn. nepertraukiamai vartojo 60 mg/m² dazatinibo kartu taikant chemoterapiją. 82 pacientai gėrė vien dazatinibo tabletes, o 24 pavartojo bent vieną dazatinibo miltelių geriamajai suspensijai dozę (8 iš jų vartojo tik miltelius geriamajai suspensijai). Bazinės chemoterapijos schema buvo tokia kaip AIEOP-BFM ALL 2000 tyrimo metu (taikytas standartinis sudėtinės chemoterapijos protokolas). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 3 metų išgyvenimas be nustatytų įvykių (angl. 3-year event-free survival, EFS), kuris buvo 65,5% (55,5, 73,7).

Ištyrus Ig/TCR persitvarkymą, minimalios liekamosios ligos (angl. minimal residual disease, MRD) konsoliduojamosios chemoterapijos pabaigoje nerasta 71,7 % visų pacientų. Paėmus 85 pacientus, kurių Ig/TCR duomenis buvo galima įvertinti, jos nerasta 89,4 %. Tėkmės citometrijos būdu indukcijos ir konsoliduojamosios chemoterapijos pabaigoje MRD nerasta atitinkamai 66,0 % ir 84,0 % pacientų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dazatinibo farmakokinetika tirta 229 suaugusių sveikų asmenų ir 84 pacientų organizme.

Absorbcija

Paciento išgertas dazatinibas greitas rezorbuojamas, didžiausia koncentracija susidaro po 0,5-3 val. Geriant po 25-120 mg 2 kartus per parą, vidutinės ekspozicijos (AUC_τ) padidėjimas būna maždaug proporcingas dozės padidimui. Bendras dazatinibo vidutinis terminalinis pusinis laikas pacientų organizme yra maždaug 5-6 val.

Tiriant sveikus asmenis, išgėrusius vieną 100 mg dazatinibo dozę 30 min. po riebaus valgio, nustatytas dazatinibo vidutinio AUC padidėjimas 14%. Išgėrus dazatinibo 30 min. po lieso valgio, vidutinis dazatinibo AUC buvo didesnis 21%. Šis maisto poveikis kliniškai reikšmingos įtakos vaistinio preparato ekspozicijai neturi. Dazatinibo ekspozicijos kintamumas yra didesnis nevalgius (variacijos koeficientas – 47%) nei pavalgus lengvai riebaus maisto (variacijos koeficientas – 39%) ir riebaus maisto (variacijos koeficientas – 32%).

Remiantis pacientų populiacijos farmakokinetine analize, buvo įvertinta, kad dazatinibo ekspozicijos kintamumas daugiausiai yra dėl biologinio prieinamumo tarp-atvejo kintamumo (variacijos koeficientas – 44%), ir mažiau, dėl biologinio prieinamumo kintamumo tarp atskirų individų, bei klirenso kintamumo tarp atskirų individų (variacijos koeficientai – atitinkamai yra 30% ir 32%). Nėra tikėtina, kad atsitiktinis tarp-atvejų ekspozicijos kintamumas daro poveikį kylančiai ekspozicijai, bei veiksmingumui ar saugumui.

Pasiskirstymas

Pacientų organizme dazatinibas turi didelį tariamąjį pasiskirstymo tūrį (2 505 litrai, variacijos koeficientas – 93 %), todėl tikėtina, kad jis ekstensyviai pasiskirsto už kraujagyslių ribų. Eksperimentų *in vitro* metu esant kliniškai reikšmingoms dazatinibo koncentracijoms, maždaug 96% vaistinio preparato būdavo prisijungusio prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Žmogaus organizme dazatinibas ekstensyviai metabolizuojamas. Susidarant metabolitams dalyvauja daug fermentų. Sveikam žmogui išgėrus 100 mg [¹⁴C] žymėtojo dazatinibo, nepakitusios vaistinio preparato molekulės lėmė 29% plazmoje cirkuliuojančio radioaktyvumo. Sprendžiant pagal koncentraciją plazmoje ir aktyvumą *in vitro*, dazatinibo metabolitai neturėtų reikšmingai įtakoti šio vaistinio preparato farmakologinių savybių. Pagrindinis dazatinibo metabolizmo fermentas yra CYP3A4.

Eliminacija

Vidutinis terminalinis dazatinibo pusinis periodas yra 3-5 val., vidutinis tariamasis per burną pavartoto dazatinibo klirensas – 363,8 l/val. (variacijos koeficientas – 81,3 %).

Daugiausia vaistinio preparato pašalinama su išmatomis, didžioji dalis – metabolitų pavidalo. Išgėrus vieną [¹⁴C] žymėto dazatinibo dozę, maždaug 89% radioaktyvumo buvo pašalinta per 10 dienų (šlapime rasta 4%, išmatose - 85%). Nepakitęs dazatinibas šlapime sudarė 0,1%, išmatose – 19%. Likusioji vaistinio preparato dozės dalis buvo pašalinta metabolitų pavidalo.

Kepenų ir inkstų funkcijos nepakankamumas

Kepenų nepakankamumo įtaka vienkartinės dazatinibo dozės farmakokinetikai tirta 8 vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems asmenims skiriant 50 mg dozę ir 5 sunkaus laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems asmenims skiriant 20 mg dozę (lyginant su atitinkama sveikų asmenų, vartojusių 70 mg dazatinibo dozę, grupe). Vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumu sergančių asmenų dazatinibo C_{max} ir AUC vidurkiai, koreguoti pagal 70 mg dozę, buvo atitinkamai 47% ir 8% mažesni negu turinčių normalią kepenų funkciją. Sunkių kepenų nepakankamumu sergančių asmenų dazatinibo C_{max} ir AUC vidurkiai, koreguoti pagal 70 mg dozę, buvo atitinkamai 43% ir 28% mažesni negu turinčių normalią kepenų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Per inkstus išskiriamas minimalus dazatinibo ir jo metabolitų kiekis.

Vaikų populiacija

Dazatinibo farmakokinetika vertinta 104 vaikų, sirgusių leukemija arba solidiniais navikais, organizme (72 vartojo tablečių ir 32 – miltelių geriamajai suspensijai).

Farmakokinetikos vaikų organizme tyrimo metu 21 LF LML LF ir 16 Ph+ ŪLL sirgusių pacientų nustatyta panaši pagal dozę normalizuota dazatinibo ekspozicija (C_{vid} , C_{min} ir C_{max}).

Dazatinibo tablečių farmakokinetika vertinta 72 vaikų, sirgusių atsinaujinusia arba atsparia leukemija arba solidiniais navikais, organizme. Jie vartojo 60-120 mg/m² 1 kartą per parą arba po 50-110 mg/m² 2 kartus per parą per burną. Bendrais abiejų tyrimų duomenimis, dazatinibo absorbcija yra greita. Vartojant visas dozes visoms amžiaus grupėms, vidutinis T_{max} buvo 0,5-6 val., o vidutinis pusinis laikas – 2-5 val. Dazatinibo farmakokinetikos rodikliai buvo proporcingi dozei, vaikų ekspozicija didėjo priklausomai nuo dozės. Dazatinibo farmakokinetika vaikų ir paauglių organizme reikšmingai nesiskyrė. Pagal dozę normalizuoti dazatinibo C_{max} , AUC_{0-T} ir AUC_{INF} geometriniai vidurkiai skirtingas dozes vartojusiems vaikams ir paaugliams buvo panašūs. Naudojant populiacinės farmakokinetikos modelį atliktas modeliavimas leidžia numatyti panašią ekspoziciją dozuoiant tabletes pagal kūno svorį (žr. 4.2 skyrių) ir vartojant jų 60 mg/m² dozę. Į šiuos duomenis būtina atsižvelgti keičiant tabletes milteliais geriamajai suspensijai arba atvirkščiai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dazatinibo ikiklinikinis saugumas vertintas remiantis daugelio tyrimų *in vitro* ir *in vivo* su pelėmis, žiurkėmis, beždžionėmis ir triušiais duomenimis.

Ryškiausias buvo toksinis poveikis virškinimo, hemopoezės ir limfoidinei sistemoms. Dėl toksinio poveikio virškinimo traktui teko riboti dozes žiurkėms ir pelėms, kurių žarnynas būdavo pažeidžiamas nuolat. Žiurkėms nustatyta nuo minimalių iki lengvų eritrocitų pokyčių ir kartu – kaulų čiulpų pokyčių. Panašių pokyčių rasta ir beždžionėms, bet rečiau. Toksinis poveikis žiurkių limfoidiniam audiniui pasireiškė jo kiekio limfmazgiuose, blužnyje ir užkrūčio liaukoje bei limfoidinių organų svorio sumažėjimu. Virškinimo, hemopoezės ir limfoidinės sistemos pokyčiai praeidavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą.

Beždžionių, kurioms šio vaistinio preparato duota iki 9 mėn., inkstų pokyčiai apsiribojo padidėjusia fonine mineralizacija. Su beždžionėmis atlikto ūminio vienos dozės per os toksiškumo tyrimo metu rasta odos kraujosruvų, tačiau su beždžionėmis ir žiurkėmis atliktų kartojamų dozių toksiškumo tyrimų metu jų nerasta. Žiurkėms dazatinibas slopino trombocitų agregaciją *in vitro* ir pailgino kutikulės kraujavimo trukmę *in vivo*, tačiau savaiminio kraujavimo nesukėlė.

Dazatinibo aktyvumas, nustatytas mėginiais su hERG ir Purkinje skaidulomis *in vitro*, rodo širdies skilvelių repoliarizacijos (QT intervalo) pailgėjimo galimybę. Vis dėlto vienos dozės tyrimas *in vivo*, atliktas telemetrijos metodu su sąmoningomis beždžionėmis, QT intervalo ar EKG bangų formos pokyčių neparodė.

Atliekant mėginius su bakterijų ląstelėmis (Ames testą) *in vitro*, dazatinibo mutageninio poveikio nenustatyta. Atliekant žiurkių mikrobranduolių tyrimą *in vivo*, nenustatyta genotoksinio poveikio. Dazatinibas sukėlė klastogeninį poveikį besidalijančioms kininio žiurkėno kiaušidžių (Chinese Hamster Ovary, CHO) ląstelėms *in vitro*.

Tyrimo metu dazatinibas neveikė įprasto žiurkių patinų ar patelių vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi, tačiau sukėlė embrionų žuvimą vartojant dozes, artimas žmogaus klinikinei ekspozicijai. Tiriant poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi nustatyta, kad dazatinibas panašiai sukelia embrionų žuvimą, žiurkių palikuonių svorio sumažėjimą, taip pat žiurkių ir triušių vaisių skeleto pokyčių. Šie poveikiai, kurie pasireiškė nuo dozių, nesukeliančių toksinio poveikio vaikingai patelei, rodo, kad dazatinibas yra selektyvus reprodukcinis toksinas nuo implantacijos iki organogenezės pabaigos.

Pelėms dazatinibas sukėlė imuninės sistemos funkcijos susilpnėjimą, kuris buvo susijęs su doze ir buvo veiksmingai koreguojamas ją sumažinant ir (arba) keičiant dozavimo režimą. Atliekant sugertų neutralių raudonų spindulių fototoksiškumo mėginį su pelių fibroblastais *in vitro*, nustatyta dazatinibo fototoksinio poveikio galimybė. Nustatyta, kad vienkartinė dazatinibo dozė per burną nesukelia fototoksinio poveikio plikoms pelių patelėms *in vivo*, kai pagal AUC apskaičiuota ekspozicija iki 3 kartų viršija susidarančią rekomenduojamą terapinę dozę vartojančiam žmogui.

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio tyrimo metu žiurkėms buvo duodama dazatinibo 0,3 mg/kg, 1 mg/kg arba 3 mg/kg paros dozėmis per burną. Didžiausios dozės sukelta ekspozicija plazmoje (AUC) iš esmės atitiko susidarančią rekomenduojamo diapazono (100–140 mg) pradinę paros dozę vartojančiam žmogui. Nustatytas statistiškai reikšmingas bendras žvyninių ląstelių karcinomų, gimdos ir kaklelio papildomų padažnėjimas didelės dozės grupės patelėms bei prostatos adenomų - mažos dozės grupės patinams. Šių kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrimo radinių reikšmė žmonėms nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozės monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio
Hidroksipropilceliuliozė
Magnio stearatas

Plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 400

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg ir SPRYCEL 70 mg plėvele dengtos tabletės

Aluminio / aliuminio lizdinės plokštelės (kalendorinės arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės).

DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu ir silikagelinio sausikliu.

Dėžutėje yra 56 plėvele dengtos tabletės (po 14 plėvele dengtų tablečių keturiose kalendorinėse lizdinėse plokštelėse).

Dėžutėje yra 60 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Dėžutėje yra vienas buteliukas, kuriame yra 60 plėvele dengtų tablečių.

SPRYCEL 100 mg plėvele dengtos tabletės

Aluminio / aliuminio lizdinės plokštelės (dalomosios lizdinės plokštelės).

DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu ir silikagelinio sausikliu.

Dėžutėje yra 30 x 1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Dėžutėje yra vienas buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių.

SPRYCEL 80 mg ir SPRYCEL 140 mg plėvele dengtos tabletės

Aluminio / aliuminio lizdinės plokštelės (dalomosios lizdinės plokštelės).

DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu.

Dėžutėje yra 30 x 1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Dėžutėje yra vienas buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Plėvele dengtą tabletę sudaro šerdis ir plėvelė, skirta sveikatos apsaugos specialistams apsaugoti nuo kontakto su veikliąja medžiaga. Tvarkant netyčia sutraiškytas ar sulaužytas tabletes, rekomenduojama mūvėti lateksinėmis arba nitrilinėmis pirštinėmis, kad poveikio odai pavojus būtų mažesnis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

SPRYCEL 20 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. lapkričio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. liepos 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SPRYCEL 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename geriamosios suspensijos buteliuke yra 990 mg dazatinibo (monohidrato pavidalo). Ištirpinus viename buteliuke yra 99 ml geriamosios suspensijos. Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 10 mg dazatinibo (monohidrato pavidalo).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra maždaug 291 mg sacharozės, 2,1 mg natrio, 0,25 mg natrio benzoato, 0,25 mg benzenkarboksirūgšties, 0,017 mg benzilo alkoholio ir < 10 ppm sieros dioksido (E220).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajai suspensijai
Balti ar balkšvi milteliai

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

SPRYCEL skiriamas gydyti vaikams, sergantiems:

- sergantiems naujai diagnozuota Filadelfijos chromosomai teigiama lėtine mieloidine leukemija lėtinėje fazėje (Ph+ LML LF) arba Ph+ LML LF pasireiškus atsparumui ankstesniam gydymui, kurio sudėtyje buvo imatinibas, ar jo netoleravimui.
- naujai diagnozuota Ph+ ūmi limfoblastinė leukemija (ŪLL) kartu su chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis leukemijos diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Dozuojama pagal kūno svorį (žr. 1 lentelę). Dazatinibas (SPRYCEL milteliai geriamai suspensijai arba plėvele dengtos tabletės) vartojamas per burną 1 kartą per parą (žr. SPRYCEL plėvele dengtų tablečių preparato charakteristikų santrauką). Dozę reikia perskaičiuoti kas 3 mėn. arba prireikus dažniau atsižvelgiant į kūno svorio kitimą. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 10 kg, tabletės nerekomenduojamos, jiems reikia skirti miltelių geriamai suspensijai. Didinti arba mažinti dozę rekomenduojama atsižvelgiant į individualų paciento atsaką ir toleravimą. SPRYCEL vartojimo jaunesniems kaip 1 metų vaikams patirties nėra.

SPRYCEL plėvele dengtos tabletės ir SPRYCEL milteliai geriamai suspensijai nėra biologiškai ekvivalentiški. Jeigu pacientas gali nuryti tabletę ir nori SPRYCEL miltelius geriamai suspensijai pakeisti SPRYCEL tabletėmis arba tabletėmis – geriamąja suspensija, tai tą galima padaryti laikantis atitinkamos farmacinės formos dozavimo rekomendacijų.

Rekomenduojama SPRYCEL miltelių geriamai suspensijai pradinė dozė Ph+ LML LF arba Ph+ ŪLL sergantiems vaikams ir Ph+ LML LF sergantiems suaugusiesiems, kurie negali nuryti tablečių, nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė. SPRYCEL miltelių geriamai suspensijai (t.y. juos ištirpinus gautos 10 mg/ml suspensijos) dozavimas, sergantiems Ph+ LML LF ir vaikams, sergantiems Ph+ ŪLL

Kūno svoris (kg)	Paros dozė (mg)
Nuo 5 iki < 10 kg	4 ml (40 mg)
Nuo 10 iki < 20 kg	6 ml (60 mg)
Nuo 20 iki < 30 kg	9 ml (90 mg)
Nuo 30 iki < 45 kg	10,5 ml (105 mg)
≥ 45 kg	12 ml (120 mg)

Miltelių geriamai suspensijai dozė suaugusiųjų pacientų akceleracijos, mieloidinių ar limfominių blastų (progresavusios) fazės LML AR pH+ŪLL gydymui nebuvo nustatyta.

Gydymo trukmė

Suaugusiųjų, sirgusių Ph+LML LF, akceleruotos, mieloidinių arba limfoidinių blastų (progresavusios) fazės LML arba Ph+ ŪLL ir vaikų, sirgusių Ph+ lėtinės fazės LML, klinikinių tyrimų metu SPRYCEL buvo vartojamas iki ligos progresavimo arba vaistinio preparato netoleravimo nustatymo. Kokias pasekmes ilgalaikėms ligos išėjimams sukelia gydymo nutraukimas pasiekus citogenetinį arba molekulinį atsaką (įskaitant visišką citogenetinį atsaką [CCyR, angl. *complete cytogenetic response*], didįjį molekulinį atsaką [MMR, angl. *major molecular response*] ir MR4.5), neiširta.

Vaikų, sirgusių Ph+ ŪLL, klinikinių tyrimų metu SPRYCEL buvo nepertraukiamai vartojamas iki 2 metų greta kartojamų pagrindinės chemoterapijos kursų. Pacientai, kuriems vėliau buvo persodinta kamieninių ląstelių, galėjo vartoti SPRYCEL dar vienerius metus po transplantacijos.

Kad būtų galima dozuoti kaip rekomenduojama, tiekiamos SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ir 140 mg plėvele dengtos tabletės bei milteliai geriamai suspensijai (paruošus vartoti susidaro 10 mg/ml koncentracija) Dozę didinti ar mažinti rekomenduojama atsižvelgiant į organizmo atsaką ir vaistinio preparato toleravimą.

Dozės didinimas

2 lentelėje pateikiama dozės didinimo tvarka, kurią galiojančios gydymo metodikos rekomenduoja Ph+ LML LF sergantiems vaikams, toleruojantiems gydymą, bet per rekomenduojamą laiką nepasiekusiems hematologinio, citogenetinio ir molekulinio atsako.

2 lentelė. Dozės didinimas vaikams, sergantiems Ph+ LML LF

	Dozė (didžiausia paros dozė)	
	Pradinė dozė	Didinimas
Milteliai geriamai suspensijai	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)

Vaikams, sergantiems Ph+ ŪLL, dozės didinti nerekomenduojama, kadangi jiems SPRYCEL skiriama kartu su chemoterapija.

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Kaulų čiulpų slopinimas

Klinikinių tyrimų metu susilpnėjus kaulų čiulpų funkcijai, būdavo mažinama vaistinio preparato dozė arba laikinai ar visam laikui nutraukiamas jo vartojimas. Prireikus būdavo perpilama trombocitų ir eritrocitų. Kaulų čiulpų funkcijai nesinormalizuojant būdavo skiriamas hemopoezinių augimo faktorių.

Dozės koregavimo LML LF sergantiems vaikams rekomendacijos apibendrintos 3 lentelėje. Dozės koregavimo rekomendacijos Ph+ ŪLL sergantiems vaikams, kuriems taip pat taikoma chemoterapija, rekomendacijos pateikiamos atskirame paragrafe po lentelių.

3 lentelė. Dozės koregavimas dėl neutropenijos ir trombocitopenijos vaikams, sergantiems Ph+ LML LF

	Dozė (didžiausia paros dozė)		
	Pradinė dozė	Vieną kartą sumažinta dozė	Du kartus sumažinta dozė
1. Citopenijai išlikus ilgiau kaip 3 savaites reikia patikrinti, ar ji susijusi su leukemija (atlikti kaulų čiulpų aspiraciją arba biopsiją).	Milteliai	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)
	geriamai	6 ml (60 mg)	5ml (50 mg)
	suspensijai	9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)
2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol ANS pasidarys $\geq 1 \times 10^9/l$ ir trombocitų $\geq 75 \times 10^9/l$, o vėliau atnaujinti gydymą tokia kaip pradinė arba sumažinta dozė.		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)
			8 ml (80 mg)
3. Citopenijai atsinaujinus reikia pakartoti kaulų čiulpų aspiraciją ar biopsiją ir atnaujinti gydymą sumažinta dozė.			

* ANS - absoliutus neutrofilų skaičius.

Jeigu vaikui, sergančiam Ph+ LML LF, atsinaujintų ≥ 3 laipsnio neutropenija arba trombocitopenija esant visiškam hematologiniam atsakui (angl. *complete hematologic response*, CHR), SPRYCEL vartojimą reikia laikinai nutraukti, o vėliau galima atnaujinti sumažinta dozė. Prireikęs dozė laikinai sumažinama atsižvelgiant į citopeniją (jei ji vidutinio laipsnio) ir ligos reakciją.

Vaikams, sergantiems Ph+ ŪLL, dėl 1-4 laipsnio hematotoksinio poveikio dozės koreguoti nerekomenduojama. Jeigu dėl neutropenijos ir (arba) trombocitopenijos tenka atidėti kitą gydymo kursą daugiau kaip 14 dienų, tai SPRYCEL vartojimą reikia laikinai nutraukti, o pradedant vėlesnį gydymo kursą – vėl atnaujinti ta pačia dozė. Jeigu neutropenija ir (arba) trombocitopenija išlieka, o kitas gydymo kursas atidedamas dar 7 dienoms, tai reikia ištirti kaulų čiulpus (kokią dalį juose sudaro ląstelės ir blastų procentą). Jeigu ląstelės sudaro $< 10\%$, SPRYCEL vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol ANS pasidarys $> 500/\mu L$ ($0,5 \times 10^9/l$), o tuomet galima jį tęsti ta pačia dozė. Galimybę vėl pradėti vartoti SPRYCEL galima svarstyti tada, kai ląstelės sudaro $> 10\%$ kaulų čiulpų.

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

Vartojant dazatinibą pasireiškus vidutinio sunkumo (2 laipsnio) nehematologinei nepageidaujamai reakcijai, šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol nepageidaujama reakcija praeis arba būklė pasidarys tokia kaip iki gydymo. Vėliau po pirmojo nepageidaujamos reakcijos epizodo gydymą reikia tęsti tokia pačia dozė, o po pasikartojusio epizodo – sumažinta dozė. Vartojant dazatinibą pasireiškus sunkiai (3 ar 4 laipsnio) nehematologinei nepageidaujamai reakcijai, šio vaistinio preparato reikia daugiau neskirti, kol ji praeis. Vėliau gydymą galima tęsti, tačiau sumažinus

dozę atsižvelgiant į pradinį nepageidaujamos reakcijos sunkumą. Jeigu LML LF sergančiam vaikui pasireikštų nehematologinė nepageidaujama reakcija, tai reikia laikytis aukščiau pateiktų dozės mažinimo dėl hematologinių nepageidaujamų reakcijų rekomendacijų. Ph+ ŪLL sergantiems vaikams pasireiškus nehematologinių nepageidaujamų reakcijų, prireikus galima sumažinti dozę vienu laipteliu remiantis aukščiau pateikiamomis dozės mažinimo dėl hematologinių nepageidaujamų reakcijų rekomendacijomis.

Pleuros efuzija

Diagnozavus pleuros efuziją, reikia laikinai nutraukti dazatinibo vartojimą, kol pacientas bus iširtas, išnyks simptomai arba būklė pasidarys tokia kaip iki gydymo. Jeigu per maždaug vieną savaitę paciento būklė nepagerėja, svarstytinas gydymo diuretikais arba (ir) kortikosteroidais tikslingumas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Praėjus pirmajam epizodui, svarstytina galimybė vėl skirti tokią pačią dazatinibo dozę. Praėjus pasikartojusiam epizodui, skiriama vienu lygiu mažesnė dazatinibo dozė. Praėjus sunkiam (3 ar 4 laipsnio) epizodui, esant reikalui gydymą galima tęsti mažesne doze priklausomai nuo nepageidaujamos reakcijos pradinio sunkumo.

Dozės mažinimas kartu vartojant stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių

Būtina vengti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių ir greitų sulčių vartojimo kartu su SPRYCEL (žr. 4.5 skyrių). Jei galima, pasirenkamas kitas vaistinis preparatas, kuris fermentų neslopina arba slopina juos minimaliai. Jeigu SPRYCEL tenka vartoti kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriumi, reikia apsvarstyti poreikį sumažinti dozę:

- pacientams, kasdien vartojantiems vieną SPRYCEL 140 mg tabletę – iki 40 mg per parą;
- pacientams, kasdien vartojantiems vieną SPRYCEL 100 mg tabletę – iki 20 mg per parą;
- pacientams, kasdien vartojantiems vieną SPRYCEL 70 mg tabletę – iki 20 mg per parą;

Jeigu pacientas vartoja 40 mg arba 60 mg SPRYCEL per parą, būtina įvertinti poreikį laikinai (gydymo CYP3A4 inhibitoriumi laikotarpiui) nutraukti SPRYCEL vartojimą arba sumažinti miltelių geriamajai suspensijai dozę. Baigus vartoti CYP3A4 inhibitorių, reikia palaukti maždaug savaitę, kol pasibaigs fermentų slopinimas, ir tik tada vėl pradėti vartoti SPRYCEL.

Šios sumažintos SPRYCEL dozės apskaičiuotos taip, kad plotas po kreive (AUC) būtų tokiose ribose kaip CYP3A4 inhibitorių nevartojant. Vis dėlto klinikinių tokio dozės koregavimo pacientams, kartu vartojantiems stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių, duomenų nėra. Jei pacientas netoleruoja sumažintos SPRYCEL dozės, tai reikia nutraukti gydymą CYP3A4 inhibitoriumi arba gydymo juo laikotarpiu nevartoti SPRYCEL. Baigus vartoti CYP3A4 inhibitorių, reikia palaukti maždaug savaitę, kol pasibaigs fermentų slopinimas, ir tik tada padidinti SPRYCEL dozę.

Dozės mažinimo vaikams, kuriems būtina vartoti SPRYCEL miltelių geriamajai suspensijai kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais, rekomendacijos pateikiamos 4 lentelėje.

4 lentelė. Dozės mažinimas vaikams kartu vartojant stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių

Kūno svoris (kg)	Dozė	
	Įprasta dozė	Sumažinta dozė
(milteliai geriamajai suspensijai)		
Nuo 5 iki < 10 kg	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
Nuo 10 iki < 20 kg	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
Nuo 20 iki < 30 kg	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
Nuo 30 iki < 45 kg	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
Nuo 45 kg	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

Ypatingos pacientų populiacijos

Senyvi pacientai

Kliniškai reikšmingų su amžiumi susijusių farmakokinetikos skirtumų senyvių pacientų organizme nenustatyta. Specialių dozavimo rekomendacijų jiems nereikia.

Kepenų nepakankamumas

Lengvo, vidutinio ar sunkaus laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams galima vartoti rekomenduojamą pradinę dozę, tačiau jiems SPRYCEL skiriama atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Vis dėlto pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, SPRYCEL skiriama atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Inkštų nepakankamumas

SSPRYCEL klinikinių tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, neatlikta: į naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurių serume kreatinino koncentracija daugiau kaip 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą, o į lėtinės fazės LML, kai liga buvo atspari ankstesniam gydymui imatinibu arba pacientas jo netoleravo, tyrimus – pacientai, kurių serume kreatinino koncentracija daugiau kaip 1,5 karto viršijo viršutinę normos ribą. Dazatinibo ir jo metabolitų inkstų klirensas sudaro mažiau kaip 4 %, todėl inkstų nepakankamumas bendro organizmo klirensą sumažėjimo neturėtų sukelti.

Vartojimo metodas

SPRYCEL reikia vartoti per burną. Jį galima gerti valgant arba kitu laiku, visada ryte arba visada vakare (žr. 5.2 skyrių). Šios geriamosios suspensijos negalima vartoti kartu su greipfrutais arba jų sultimis (žr. 4.5 skyrių). Ištirpinus gautą geriamąją suspensiją galima sumaišyti su pienu, jogurtu, obuolių sultimis ar koše.

Išsamus šio vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo aprašymas bei vartojimo instrukcija pateikiami 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kliniškai reikšminga sąveika

Dazatinibas yra citochromo P450 (CYP) 3A4 substratas ir inhibitorius, todėl galima jo sąveika su kartu vartojamais vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A4, arba kurie keičia šio fermento aktyvumą (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su dazatinibu vartojant vaistinių preparatų ar kitų medžiagų, galinčių slopinti CYP3A4 (pvz., ketokonazolą, itraconazolą, eritromiciną, klaritromiciną, ritonavirą, telitromiciną, greipfrutų sulčių), gali padidėti dazatinibo ekspozicija. Dėl to vaistinių preparatų, kurie stipriai slopina CYP3A4, kartu su dazatinibu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie indukuoja CYP3A4 (pvz., deksametazoną, fenitoiną, karbamazepiną, rifampiciną, fenobarbitalį ar augalinius preparatus, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum*, taip pat vadinamo jonažole), gali gerokai sumažėti dazatinibo ekspozicija ir padidėti vaistinio preparato neveiksmingumo pavojus. Dėl to vartojimui kartu su dazatinibu reikia parinkti tokius kitus vaistinius preparatus, kurių tikimybė indukuoti CYP3A4 yra mažesnė (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant dazatinibą, gali padidėti CYP3A4 substratų ekspozicija. Dėl to kartu su CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas siauras (pvz., astemizolą, terfenadinu, cisapridu, pimozidu, chinidinu, bepridiliu ar skalsių alkaloidais – ergotaminu ar dihidroergotaminu), dazatinibo skiriama atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant histamino-2 (H₂) antagonistą (pvz., famotidiną), protonų siurblio inhibitorių (pvz., omeprazolą), aliuminio hidroksidą arba magnio hidroksidą, gali sumažėti dazatinibo ekspozicija. Dėl to H₂ antagonistų ir protonų siurblio inhibitorių kartu su šiuo vaistiniu preparatu vartoti nerekomenduojama, o aliuminio hidroksido ir magnio hidroksido preparatų negalima gerti 2 val. iki dazatinibo vartojimo ir 2 val. po jo (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos pacientų populiacijos

Remiantis vienkartinės dozės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, lengvo, vidutinio ar sunkaus laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams galima vartoti rekomenduojamą pradinę dozę (žr. 5.2 skyrių). Dėl klinikinio tyrimo apribojimų kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams skiriant dazatinibo rekomenduojamos atsargumo priemonės.

Svarbios nepageidaujamos reakcijos

Kaulų čiulpų slopinimas

Vartojant dazatinibą, pasireiškia anemija, neutropenija ir trombocitopenija (progresavusia LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams anksčiau ir dažniau negu sergantiems lėtine LML faze). Progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL sergantiems suaugusiesiems taikant monoterapiją dazatinibu, visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kas savaitę pirmuosius 2 mėn., o vėliau kas mėnesį ir pagal klinikinį poreikį. Lėtinės fazės LML sergantiems suaugusiesiems ir vaikams visų kraujo ląstelių skaičių pirmąsias 12 savaičių reikia tirti kas 2 savaites, o paskui – kas 3 mėn. ir pagal klinikinį poreikį. Ph+ ŪLL sergantiems vaikams, gydomiems dazatinibo ir chemoterapijos deriniu, visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti prieš kiekvieną chemoterapijos kursą ir pagal klinikinį poreikį. Konsoliduojamosios chemoterapijos kursų metu visų kraujo ląstelių skaičių reikia kas 2 dienas, kol jis sunormalės (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Kaulų čiulpų funkcijos susilpnėjimas paprastai būna laikinas ir dažniausiai praeina laikinai nutraukus dazatinibo vartojimą arba sumažinus jo dozę.

Kraujavimas

5 iš 548 dazatinibo vartojusių pacientų (1%), kurie sirgo lėtinės fazės LML, užfiksuotas 3 ar 4 laipsnio kraujavimas. Progresavusios fazės LML sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu stiprus kraujavimas centrinėje nervų sistemoje (CNS) užfiksuotas 1 % pacientų, vartojusių rekomenduojamą SPRYCEL dozę (n = 304). 1 atvejis baigėsi mirtimi (jis buvo susijęs su 4 laipsnio trombocitopenija pagal bendruosius toksiskumo kriterijus [angl. Common Toxicity Criteria, CTC]). 3 ar 4 laipsnio kraujavimas virškinimo trakte prasidėjo 6% progresavusios fazės LML sirgusių pacientų, dėl jo dažniausiai reikėdavo laikino gydymo nutraukimo ir transfuzijų. Kitoks 3 ar 4 laipsnio kraujavimas pasireiškė 2% progresavusios fazės LML sirgusių pacientų. Dauguma hemoraginių nepageidaujamų reakcijų šiems pacientams dažniausiai būdavo susijusios su 3 ar 4 laipsnio trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių). Be to, trombocitų tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenys leidžia daryti prielaidą, kad SPRYCEL laikinai paveikia trombocitų aktyvumą.

Jei pacientui kartu būtina vartoti trombocitų funkciją slopinančius vaistinius preparatus arba antikoagulantus, reikia imtis atsargumo priemonių.

Skysčių susilaikymas

Dazatinibo vartojimas yra susijęs su skysčių susilaikymu. III fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgę pacientai, per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį 3 ar 4 laipsnio skysčių susilaikymas užfiksuotas 13 (5%) dazatinibo vartojusių pacientų ir 2 (1%) imatinibo grupės pacientams (žr. 4.8 skyrių). Tarp visų rekomenduojamą SPRYCEL dozę vartojusių pacientų, kurie sirgo lėtinės fazės LML (n = 548), didelio laipsnio skysčių susilaikymas pasireiškė 32 pacientams (6%). Progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu 3 ar 4 laipsnio skysčių susilaikymas nustatytas 8% pacientų (7% pasireiškė 3 ar 4 laipsnio pleuros efuzija, 1% – 3 ar 4 laipsnio perikardo efuzija), vartojusių rekomenduojamą SPRYCEL dozę (n = 304). 3 ar 4 laipsnio plaučių edema ir plaučių hipertenzija pasireiškė po 1% šių pacientų.

Nustačius pleuros efuziją galinčių rodyti simptomų (pvz., dusulį arba sausą kosulį), pacientą reikia ištirti rentgenu. Dėl 3 ar 4 laipsnio pleuros efuzijos gali tekti atlikti torakocentezę ir gydyti deguonimi. Su skysčių susilaikymu susijusios nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo koreguojamos palaikomosiomis priemonėmis, įskaitant diuretikus ir trumpus steroidų kursus (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). 65 metų ir vyresniems pacientams pleuros efuzijos, dusulio, kosulio, perikardo efuzijos ir stazinio širdies nepakankamumo tikimybė yra didesnė negu jaunesniems pacientams, todėl juos reikia atidžiai stebėti. Buvo pranešta apie chilotorakso atvejus pacientams, kuriems pasireiškė pleuros efuzija (žr. 4.8 skyrių).

Plaučių arterijos hipertenzija (PAH)

Gauta pranešimų apie vartojant dazatinibą pasireiškusią PAH (prekapiliarinę plaučių arterijos hipertenziją, patvirtintą kateterizuojant dešinę širdies pusę) (žr. 4.8 skyrių). Šiais atvejais apie PAH pranešta pradėjus vartoti dazatinibą ir taip pat jį vartojus ilgiau kaip metus.

Prieš skiriant dazatinibo, reikia ištirti, ar nėra širdies ir plaučių ligų požymių ir simptomų. Pradedant gydymą, reikia atlikti ultragarsinį tyrimą kiekvienam pacientui, kuriam yra širdies ligos simptomų, ir apsvarsčius tiems pacientams, kuriems yra širdies ar plaučių ligos rizikos veiksniai. Jeigu, pradėjus gydymą dazatinibu, pacientui pasireiškia dusulys ir nuovargis, tai reikia ištirti, ar nėra dažnai pasitaikančių priežasčių (pvz., pleuros efuzijos, plaučių edemos, anemijos arba plaučių infiltracijos). Laikantis nehematologinių nepageidaujamų reakcijų gydymo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių), tokiu atveju reikia sumažinti dazatinibo dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą, kol bus baigti šie tyrimai. Nenustačius kitos priežasties arba jei sumažinus šio vaistinio preparato dozę ar jo vartojimą laikinai nutraukus būklė nepagerėja, reikia atsižvelgti į PAH diagnozės galimybę. PAH diagnozuojama laikantis standartinės praktikos rekomendacijų. Patvirtinus PAH diagnozę, dazatinibo vartojimą reikia nutraukti visam laikui. Pacientai, kuriems diagnozuota PAH, stebimi ir gydomi laikantis standartinės praktikos rekomendacijų. Pacientų, kuriems pasireiškė PAH, hemodinamikos ir klinikiniai rodikliai pagerėjo nutraukus dazatinibo vartojimą.

QT pailgėjimas

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dazatinibas gali pailginti širdies skilvelių repoliarizacijos trukmę (QT intervalą) (žr. 5.3 skyrių). Naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML III fazės tyrimo metu per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį gauta pranešimų apie koreguoto QT intervalo (QTc) pailgėjimą kaip nepageidaujamą reakciją, pasireiškusią vienam (< 1%) iš 258 dazatinibą ir vienam (< 1%) iš 258 imatinibą vartojusių pacientų. Dazatinibą vartojusių pacientų QTcF (QTc Fridericia metodu) pokyčio, palyginus su buvusiu iki gydymo, mediana buvo 3,0 ms, vartojusių imatinibą – 8,2 ms. Po vieną abiejų grupių pacientą (< 1%) nustatytas QTcF > 500 ms. II fazės klinikinių tyrimų metu 865 leukemija sirgusiems pacientams vartojus dazatinibą vidutinis QTcF koreguoto QT intervalo pokytis (palyginus su buvusiu iki gydymo) buvo 4-6 ms, visų pagrindinių pokyčių 95% pasikliautinojo intervalo viršutinė riba buvo < 7 ms (žr. 4.8 skyrių).

15 iš 2 182 ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga sirgusių arba jo netoleravusių pacientų (1%), vartojusių dazatinibą klinikinių tyrimų metu, kaip nepageidaujama reakcija užfiksuotas koreguoto QT pailgėjimas. 21 iš jų (1%) QTcF buvo > 500 ms.

Esant pailgėjusiam QT intervalui arba jo pailgėjimo pavojui (hipokalemija ar hipomagnezėmija, įgimtas ilgo QT sindromas, vartojami nuo aritmijos ar kiti galintys pailginti QT vaistiniai preparatai, suvartota didelė kumuliacinė antraciklinų dozė), dazatinibo skiriama atsargiai. Prieš skiriant dazatinibo, hipokalemiją ar hipomagnezėmiją reikia sureguliuoti.

Širdies nepageidaujamos reakcijos

Atsitiktinės atrankos dazatinibo klinikiniame tyrime dalyvavo 519 pacientų, sirgusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML (buvo įtraukiami ir sirgę širdies ligomis). Gauta pranešimų apie vartojant dazatinibą pasireiškusias širdies nepageidaujamas reakcijas – stazinę širdies nepakankamumą ar sutrikusią širdies funkciją, perikardo efuziją, aritmijas, palpitaciją, QT pailgėjimą bei miokardo infarktą (buvo ir mirties atvejų). Širdies nepageidaujamų reakcijų dažniau nustatyta pacientams, turėjusiems atitinkamų rizikos veiksnių arba sirgusiems širdies ligomis. Dėl to jei nustatyta rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, diabetas) arba pacientas serga ar yra sirgęs širdies liga (pvz., daryta perkutaniinė koronarinė intervencija, dokumentuota išeminė širdies liga), tai būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė sutrikusiai širdies funkcijai būdingų klinikinių požymių ar simptomų (pvz., krūtinės skausmas, dusulys, prakaitavimas).

Jeigu pasireikštų šių klinikinių požymių ar simptomų, gydytojui patartina laikinai nutraukti gydymą dazatinibu ir įvertinti kitokio specifinio LML gydymo poreikį. Jiems praėjus prieš vėl skiriant dazatinibo reikia atlikti funkcijos tyrimus. Jeigu nepageidaujama reakcija buvo lengvo ar vidutinio sunkumo (2 ar mažesnio laipsnio), tai galima vėl skirti tokią pačią, o jeigu sunki (3 ar didesnio laipsnio) – mažesnio lygio dazatinibo dozę (žr. 4.2 skyrių). Toliau gydomų pacientų būklę reikia periodiškai tirti.

Nekompensuotomis ar reikšmingomis širdies ir kraujagyslių ligomis sergantys pacientai į klinikinius tyrimus būdavo neįtraukiami.

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

BCR-ABL tirozino kinazės inhibitoriai buvo siejami su trombotine mikroangiopatija (TMA), įskaitant SPRYCEL pavienių atvejų pranešimus (žr. 4.8 skyrių). Jei pacientams vartojusiems SPRYCEL pasireiškė laboratoriniai arba klinikiniai radiniai susiję su TMA, gydymą SPRYCEL reikia nutraukti ir turi būti atliktas išsamus TMA, įskaitant ADAMTS13 aktyvumo ir anti-ADAMTS13-antikūno nustatymo, ištyrimas. Jei anti-ADAMTS13-antikūnas yra padidėjęs kartu su mažu ADAMTS13 aktyvumu, gydymas SPRYCEL neturėtų būti atnaujintas.

Hepatito B reaktyvacija

Hepatito B reaktyvacijos atvejų nustatyta pacientams, kurie yra ilgalaikiai šio viruso nešiotojai, po to, kai šie pacientai pavartojo BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė.

Prieš pradedant gydymą SPRYCEL, reikia ištirti, ar pacientas neužsikrėtęs HBV. Prieš pradedant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas hepatitas B (įskaitant aktyvia liga sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikia pasitarti su kepenų ligų ekspertais ir hepatitą B gydančiais gydytojais specialistais. Terapijos laikotarpiu ir kelis mėnesius po terapijos pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar HBV nešiotojams, kuriems būtinas gydymas SPRYCEL, nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Poveikis vaikų augimui ir vystymuisi

Tiriant SPRYCEL poveikį LF Ph+ LML sergantiems vaikams, anksčiau patyrusiems atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, bei anksčiau negydytiems LF Ph+ LML sergantiems vaikams, per bent dvejus gydymo metus su juo susijusių kaulų augimo ir vystymosi sutrikimų užfiksuota 6 pacientams (4,6 %), iš jų 1 – stipriai išreikštas (3 laipsnio augimo sulėtėjimas). Tarp šių 6 atvejų buvo epifizinių kremzlių susilieimo uždelsimas, osteopenija, sulėtėjęs augimas ir ginekomastija (žr. 5.1 skyrių). Vis dėlto esant lėtinei ligai (LML ar kitai) interpretuoti šiuos rezultatus sudėtinga ir reikia stebėti ilgai.

SPRYCEL derinio su chemoterapija poveikio naujai diagnozuota Ph+ ŪLL sergantiems vaikams tyrimų metu per iki 2 metų laikotarpį su gydymu susijusių kaulų augimo ir vystymosi nepageidaujamų reiškinių užfiksuota 1 pacientui (0,6 %) (tai buvo 1 osteopenija).

Klinikinių tyrimų metu stebėtas vaikų, gydytų SPRYCEL, augimo sulėtėjimas (žr. 4.8 skyrių). Po daugiausiai 2 metų gydymo buvo pastebėta tikėtino ūgio mažėjimo tendencija, kuri buvo tokia pat, kaip ir taikant vien chemoterapiją, be poveikio tikėtinam svoriui ir KMI, ir nesusijusi su hormonų sutrikimais ar kitais laboratoriniais parametrais. Rekomenduojama stebėti vaikų kaulų augimą ir vystymąsi.

Pagalbinės medžiagos

Natris

1 ml SPRYCEL geriamosios suspensijos yra 2,1 mg natrio. Didžiausioje geriamosios suspensijos paros dozėje (16 ml) yra 1,7 % didžiausio PSO rekomenduojamo per parą suvartotino natrio kiekio suaugusiajam (2 g).

Sacharozė

SPRYCEL miltelių geriamajai suspensijai, ištirpintų vandenyje, sudėtyje yra maždaug 0,29 g/ml sacharozės. Rekomenduojamam pediatriškam dozavimui skirtoje SPRYCEL geriamojoje suspensijoje 40 mg dazatinibo tenka 1,17 gramo sacharozės, o 150 mg dazatinibo – 4,37 gramo sacharozės. Į tai reikia atsižvelgti, jeigu pacientas serga cukriniu diabetu.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Šis vaistinis preparatas gali būti kenksmingas dantims.

Benzenkarboksirūgštis ir benzoatai

Kiekviename ml SPRYCEL geriamosios suspensijos yra 0,25 mg benzenkarboksirūgšties ir 0,25 mg natrio benzoato.

Benzenkarboksirūgštis ir benzoato druskos gali padidinti naujagimių (iki 4 savaičių amžiaus) gelta (odos ir akių pageltimą).

Benzilo alkoholis

Kiekviename ml SPRYCEL geriamosios suspensijos yra 0,017 mg benzilo alkoholio.

Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Jeigu pacientas yra jaunesnis kaip 3 metų, tai reikia stebėti, ar jam nepasireiškė kvėpavimo sutrikimų simptomų.

SPRYCEL negalima vartoti nėštumo laikotarpiu, išskyrus atvejį, kai dėl moters klinikinės būklės dazatinibas būtinas (žr. 4.6 skyrių). Jeigu moteris yra nėščia arba gali pastoti, tai ją reikia įspėti apie galimus pavojus vaisiui, kuriuos kelia dazatinibas ir pagalbinė medžiaga benzilo alkoholis (pastarasis ilgainiui gali kauptis ir sukelti metabolinę acidozę).

Gydant pacientus, kurių kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi, būtinos atsargumo priemonės, kadangi benzilo alkoholis ilgainiui gali kauptis ir sukelti metabolinę acidozę.

Sieros dioksidas (E220)

Retai gali sukelti stipriai išreikštų padidėjusio jautrumo reakcijų ir bronchų spazmą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Veikliosios medžiagos, kurios gali didinti dazatinibo koncentraciją plazmoje

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dazatinibas yra CYP3A4 substratas. Kartu vartojant dazatinibą ir vaistinių preparatų ar kitų medžiagų, galinčių slopinti CYP3A4 (pvz., ketokonazolą, itrakonazolą, eritromiciną, klaritromiciną, ritonavirą, telitromiciną, greipfrutų sulčių), gali padidėti dazatinibo ekspozicija, todėl kartu su dazatinibu stipriai CYP3A4 slopinančių vaistinių preparatų sisteminiais būdais vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Eksperimentų *in vitro* duomenimis, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms maždaug 96% dazatinibo būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Dazatinibo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, kurie būna prisijungę prie baltymų, tyrimų neatlikta. Ryšio su baltymais nutraukimo tikimybė ir jo klinikinė reikšmė nežinoma.

Veikliosios medžiagos, kurios gali mažinti dazatinibo koncentraciją plazmoje

Dazatinibo išgėrus prieš tai 8 dienas kas vakarą vartojus po 600 mg rifampicino, kuris stipriai indukuoja CYP3A4, dazatinibo AUC buvo 82% mažesnis. Kiti vaistiniai preparatai, kurie didina CYP3A4 aktyvumą (pvz., deksametazonas, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum*, dar vadinamo jonažole), taip pat gali pagreitinti dazatinibo metabolizmą ir sumažinti jo koncentraciją plazmoje. Dėl to vaistinių preparatų, kurie stipriai indukuoja CYP3A4, kartu su dazatinibu vartoti nerekomenduojama. Jei reikia vartoti rifampiciną arba kitą CYP3A4 induktorių, būtina pasirinkti kitus vaistinius preparatus, kurie fermentus indukuoja silpniau. Kartu su dazatinibu galima vartoti deksametazoną, kuris silpnai indukuoja CYP3A4 (tuomet tikėtinas dazatinibo AUC sumažėjimas maždaug 25 %, kuris neturėtų būti reikšmingas klinikai).

Histamino-2 antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai

Ilgai slopinus skrandžio rūgšties sekreciją H₂ antagonistais arba protonų siurblio inhibitoriais (pvz., famotidinu ar omeprazolu), tikėtinas dazatinibo ekspozicijos sumažėjimas. Su sveikais asmenimis atlikto vienos dozės tyrimo metu, pavartojus famotidino 10 val. prieš geriant vieną SPRYCEL dozę, dazatinibo ekspozicija sumažėjo 61%. Tyrimo metu 14 sveikų asmenų 4 paras vartojo 40 mg

omeprazolo dozę susidarė jo pusiausvyrinė koncentracija; paskui po 22 val. jiems pavartojus vieną 100 mg SPRYCEL dozę dazatinibo AUC buvo mažesnė 43%, o $C_{\max}$ – 42%. SPRYCEL vartojantiems pacientams vietoje H_2 antagonistų ar protonų siurblio inhibitorių svarstytinas rūgštį neutralizuojančių vaistinių preparatų vartojimas (žr. 4.4 skyrių).

Rūgštį neutralizuojantys vaistiniai preparatai

Neklinikiniais duomenimis, dazatinibo tirpumas priklauso nuo terpės pH. Sveikiems asmenims rūgštį neutralizuojantys vaistiniai preparatai (aliuminio hidroksidas, magnio hidroksidas) sumažino AUC po vienkartinės SPRYCEL dozės 55%, $C_{\max}$ – 58%. Rūgštį neutralizuojančių vaistinių preparatų, išgertų likus 2 val. iki vienkartinės SPRYCEL dozės, reikšmingos įtakos dazatinibo koncentracijai ar ekspozicijai nepastebėta. Taigi, šių vaistinių preparatų galima gerti likus ne mažiau kaip 2 val. iki SPRYCEL vartojimo ir ne anksčiau kaip 2 val. po jo (žr. 4.4 skyrių).

Veikliosios medžiagos, kurių koncentracija plazmoje gali pakisti dėl dazatinibo poveikio

Kartu vartojant dazatinibą, gali padidėti CYP3A4 substratų ekspozicija. Su sveikais savanoriais atlikto tyrimo metu vienkartinė 100 mg dazatinibo dozė padidino CYP3A4 substrato simvastatino AUC 20% ir $C_{\max}$ – 37%. Nepaneigta galimybė, kad atitinkamas daugkartinių dazatinibo dozių poveikis yra stipresnis. Dėl to CYP3A4 substratų, kurių terapinis indeksas siauras (pvz., astemizolo, terfenadino, cisaprido, pimozido, chinidino, bepridilo ir skalsių alkaloidų – ergotamino, dihidroergotamino), kartu su dazatinibu skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

In vitro tyrimų duomenys rodo galimą tarpusavio sąveikos su CYP3A4 substratais (pvz. gliutazonais) pavojų.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Lytiškai aktyvūs vyrai ir vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Nėštumas

Remiantis patyrimu su žmonėmis įtariama, kad dazatinibas sukelia apsigimimų (nervinio vamzdelio defektų) ir kenksmingą farmakologinį poveikį vaisiui, jei vartojamas nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

SPRYCEL nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti dazatinibu. Jei SPRYCEL vartojamas nėštumo laikotarpiu, pacientę būtina informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Duomenų apie dazatinibo išskyrimą į žmogaus ar gyvūnų pieną nepakanka. Dazatinibo fizinės-cheminės savybės bei turimi farmakodinamikos ir toksikologijos duomenys rodo galimą šio vaistinio preparato išskyrimą į pieną. Pavojaus žindančiam kūdikiui galimybės atmesti negalima. SPRYCEL vartojimo laikotarpiui žindymą būtina nutraukti.

Nėščios ir žindančios moterys turi vengti SPRYCEL miltelių geriamajai suspensijai ekspozicijos.

Vaisingumas

Gyvūnų tyrimų metu dazatinibas neveikė žiurkių patinų ir patelių vaisingumo (žr. 5.3 skyrių).

Gydytojai ir kiti sveikatos priežiūros specialistai turi patarti atitinkamo amžiaus vyrams dėl galimo SPRYCEL poveikio vaisingumui ir šis patarimas gali apimti sėklos atidavimo saugojimui apsvarstymą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

SPRYCEL gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientą reikia įspėti, kad vartojant dazatinibą gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (pvz., svaigti galva arba pasidaryti neaiškus regėjimas), todėl vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus rekomenduojama atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Žemiau pateikiami duomenys atspindi ekspoziciją SPRYCEL prie visų dozių, tirtų klinikinių tyrimų metu (N = 2900). Jas vartojo 324 suaugusieji, sirgę naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, 2388 suaugusieji, sirgę lėtinės arba progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL ir anksčiau patyrę atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, bei 188 vaikai.

2712 suaugusių pacientų, sirgusių lėtinės fazės LML, progresavusios fazės LML arba Ph+ ŪLL, gydymo trukmės mediana buvo 19,2 mėn. (diapazonas – 0-93,2 mėn.). Randomizuoto tyrimo metu naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgusių pacientų gydymo trukmės mediana buvo maždaug 60 mėn. 1618 suaugusių pacientų, sirgusių lėtinės fazės LML, gydymo trukmės mediana buvo 29 mėn. (diapazonas – 0-92,9 mėn.). 1094 suaugusių pacientų, sirgusių progresavusia LML faze arba Ph+ ŪLL, gydymo trukmės mediana buvo 6,2 mėn. (diapazonas – 0-93,2 mėn.). 188 pacientų, dalyvavusių pediatrikuose tyrimuose, gydymo trukmės mediana buvo 26,3 mėn. (diapazonas – 0-99,6 mėn.). 130 lėtinės fazės LML sirgusių vaikų, vartojusių SPRYCEL, pogrupio gydymo trukmės mediana buvo 42,3 mėn. (diapazonas – 0,1-99,6 mėn.).

Daugumai SPRYCEL vartojusių pacientų įvairiu laiku pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko nutraukti gydymą, užfiksuota 520 iš 2 712 (19%) visų SPRYCEL vartojusių pacientų.

Bendras SPRYCEL saugumo pobūdis LF Ph+ LML sergančių vaikų populiacijai buvo panašus kaip suaugusiųjų (nepriklausomai nuo farmacinės formos), tik vaikams neužfiksuota perikardo efuzijos, pleuros efuzijos, plaučių edemos ir plaučių hipertenzijos atvejų. 2 iš 130 (1,5 %) SPRYCEL vartojusių vaikų, sirgusių LML LF, pasireiškė nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko nutraukti gydymą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos (išskyrus laboratorinių duomenų pokyčius), pastebėtos SPRYCEL monoterapijos klinikinių tyrimų metu ir šį vaistinių preparatą pateikus į rinką (žr. 5 lentelę). Jos pateikiamos pagal organų sistemų grupes ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis, gautus vaistinių preparatų pateikus į rinką).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Infekcijos ir infestacijos	
<i>Labai dažnas:</i>	infekcija (bakterinė, virusinė, grybelinė, nepatikslinta).
<i>Dažnas:</i>	pneumonija (bakterinė, virusinė, grybelinė), viršutinių kvėpavimo takų infekcija ar uždegimas, pūslelinės viruso infekcija (įskaitant citomegalo viruso (CMV) infekciją), enterokolitinė infekcija, sepsis (buvo ir nedažnų mirties atvejų).
<i>Dažnis nežinomas:</i>	hepatito B reaktyvacija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija (įskaitant anemiją, neutropeniją, trombocitopeniją).
<i>Dažnas:</i>	febrili neutropenija.
<i>Nedažnas:</i>	limfadenopatija, limfopenija.
<i>Retas:</i>	grynoji eritrocitų aplazija.

Imuninės sistemos sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	padidėjęs jautrumas (įskaitant mazginę eritemą).
<i>Retas:</i>	anafilaksinis šokas
Endokrininiai sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	hipotirozė.
<i>Retas:</i>	hipertirozė, tiroiditas.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	apetito sutrikimai ^a , hiperurikemija.
<i>Nedažnas:</i>	naviko irimo sindromas, dehidratacija, hipoalbuminemia, hipercholesterolemija.
<i>Retas:</i>	cukrinis diabetas.
Psichikos sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	depresija, nemiga.
<i>Nedažnas:</i>	nerimas, sumišimo būklė, nuotaikos labilitymas, susilpnėjęs lytinis potraukis.
Nervų sistemos sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	galvos skausmas.
<i>Dažnas:</i>	neuropatija (įskaitant periferinę neuropatiją), galvos svaigimas, disgeuzija, mieguistumas.
<i>Nedažnas:</i>	kraujavimas CNS ^b , sinkopė, drebulys, amnezija, sutrikusi pusiausvyra.
<i>Retas:</i>	smegenų kraujagyslių priepuolis, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, traukuliai, optinis neuritas, VII-ojo nervo paralyžius, demencija, ataksija.
Akių sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	regos sutrikimai (sutrikusi rega, neryški rega, sumažėjęs regos aštrumas), sausos akys.
<i>Nedažnas:</i>	sutrikęs matymas, konjunktyvitas, šviesos baimė, padidėjęs ašarojimas.
Ausų ir labirintų sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	spengimas ausyse.
<i>Nedažnas:</i>	sutrikusi klausa, vertigas.
Širdies sutrikimai	
<i>Dažnas:</i>	stazinis širdies nepakankamumas ar širdies disfunkcija ^c , perikardo efuzija*, aritmija (įskaitant tachikardiją), palpitacija.
<i>Nedažnas:</i>	miokardo infarktas (buvo ir mirties atvejų) *, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje*, perikarditas, skilvelinė aritmija (įskaitant skilvelinę tachikardiją), krūtinės angina, kardiomegalija, nenormalus T dantelis elektrokardiogramoje, padidėjusi troponino koncentracija.
<i>Retas:</i>	plautinė širdis, miokarditas, ūminis koronarinis sindromas, širdies sustojimas, pailgėjęs PR intervalas elektrokardiogramoje, išeminė širdies liga, pleuroperikarditas.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	prieširdžių virpėjimas / plazdėjimas.
Kraujagyslių sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	kraujavimas* ^d .
<i>Dažnas:</i>	hipertenzija, veido ir kaklo raudonis.
<i>Nedažnas:</i>	hypotension, thrombophlebitis, thrombosis
<i>Retas:</i>	giliųjų venų trombozė, embolija, <i>livedo reticularis</i> .
<i>Dažnis nežinomas:</i>	trombozinė mikroangiopatija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	pleuros efuzija *, dusulys.
<i>Dažnas:</i>	plaučių edema *, plaučių hipertenzija *, plaučių infiltracija, pneumonitas, kosulys.
<i>Nedažnas:</i>	plaučių arterijos hipertenzija, bronchų spazmas, astma, chilotoraksas*.
<i>Retas:</i>	plaučių embolija, ūminis respiracinio distreso sindromas.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	intersticinė plaučių liga.

Virškinimo trakto sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas.
<i>Dažnas:</i>	kraujavimas virškinimo trakte *, kolitas (įskaitant neutropeninį), gastritas, gleivinės uždegimas (įskaitant mukozitą / stomatitą), dispepsija, pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas, burnos ertmės minkštųjų audinių sutrikimai.
<i>Nedažnas:</i>	pankreatitas (įskaitant ūminį), viršutinės virškinimo trakto dalies opa, ezofagitas, ascitas*, išeinamosios angos įplėša, disfagija, reflukso iš skrandžio į stemplę liga.
<i>Retas:</i>	baltymų netekimo gastroenteropatija, žarnų nepraeinamumas, išangės fistulė.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	mirtinas kraujavimas virškinimo trakte*.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	hepatitas, cholecistitas, tulžies stazė.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	odos išbėrimas ^e .
<i>Dažnas:</i>	alopecija, dermatitas (įskaitant egzema), niežulys, spuogai, sausa oda, dilgėlinė, hiperhidrozė.
<i>Nedažnas:</i>	neutrofilinė dermatozė, padidėjęs jautrumas šviesai, sutrikusi pigmentacija, poodinės ląstelių uždegimas, odos opa, pūslinės būklės, nagų sutrikimai, delnų ir padų eritrodisestezijos sindromas, plaukų sutrikimai.
<i>Retas:</i>	leukocitoklastinis vaskulitas, odos fibrozė.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	<i>Stevens-Johnson</i> sindromas ^f
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnas:</i>	griaučių raumenų skausmas ^g .
<i>Dažnas:</i>	artralgija, mialgija, raumenų silpnumas, griaučių raumenų stingulys, raumenų spazmas.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	rabdomiolizė, osteonekrozė, raumenų uždegimas, tendinitas, artritas.
<i>Retas:</i>	epifizinių kremzlių susiliejimo uždelsimas ^h , sulėtėjęs augimas ^h
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	Sutrikusi inkstų funkcija (įskaitant inkstų nepakankamumą), dažnas šlapinimasis, proteinurija.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	nefrozinis sindromas
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu	
<i>Retas:</i>	persileidimas.
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
<i>Nedažnas:</i>	ginekomastija, sutrikusios menstruacijos.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
<i>Labai dažnas:</i>	periferinė edema ⁱ , nuovargis, karščiavimas, veido edema ^j .
<i>Dažnas:</i>	asteniya, skausmas, krūtinės skausmas, išplitusi edema ^{*k} , šaltkrėtis.
<i>Nedažnas:</i>	bendras negalavimas, kitokia paviršinė edema ^l .
<i>Retas:</i>	sutrikusi eisena.
Tyrimai	
<i>Dažnas:</i>	sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris.
<i>Nedažnas:</i>	padidėjusi kreatino fosfokinazės koncentracija kraujyje, padidėjusi gama glutamiltransferazės koncentracija.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
<i>Dažnas:</i>	sumušimas.

^a Sumažėjęs apetitas, ankstyvas sotumas, padidėjęs apetitas.

^b Kraujavimas centrinėje nervų sistemoje, smegenų hematoma, kraujavimas į smegenis, ekstraduralinė hematoma, intrakranialinis kraujavimas, hemoraginis insultas, subarahnoidalinis kraujavimas, subduralinė hematoma ir subduralinis kraujavimas.

^c Padidėjusi smegenų natriurezinio peptido koncentracija, skilvelių disfunkcija, kairiojo skilvelio disfunkcija, dešiniojo skilvelio disfunkcija, širdies nepakankamumas, ūminis širdies nepakankamumas, lėtinis širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, kardiomiopatija, stazinė kardiomiopatija, diastolinė disfunkcija, sumažėjusi išstūmimo frakcija

ir skilvelių nepakankamumas, kairiojo skilvelio nepakankamumas, dešiniojo skilvelio nepakankamumas, skilvelių hipokinezė.

- ^d Neskaitant kraujavimo į virškinimo traktą ir CNS; šios nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal organizmo sistemą atitinkamai prie virškinimo trakto sutrikimų ir nervų sistemos sutrikimų.
- ^e Vaistinis išbėrimas, eritema, daugiaformė eritema, eritrozė, eksfoliacinis išbėrimas, išplitusi eritema, genitalijų išbėrimas, raudonoji miliarija, milija, miliarija, pustulinė psoriazė, išbėrimas, eriteminis išbėrimas, folikulinis išbėrimas, išplitęs išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis, išbėrimas dėmelėmis ir papulėmis, išbėrimas papulėmis, išbėrimas su niežuliu, išbėrimas pustulėmis, vezikulinis išbėrimas, odos eksfoliacija, odos sudirginimas, toksinis išbėrimas, vezikulinė dilgėlinė ir vaskulitinis išbėrimas.
- ^f Vaistinių preparatų pateikimas į rinką, gauta pavienių pranešimų apie *Stevens-Johnson* sindromo atvejus, tačiau negalima nustatyti, ar šios gleivinės ir odos nepageidaujamos reakcijos buvo tiesiogiai susijusios su SPRYCEL arba kartu vartotais vaistiniais preparatais.
- ^g skeleto raumenų skausmas praneštas per arba po gydymo nutraukimo.
- ^h Pediatriniai tyrimai metu užfiksuota dažnai.
- ⁱ Gravitacinė edema, lokalizuota edema, periferinė edema.
- ^j Junginės edema, akių edema, akių patinimas, akių vokų edema, veido edema, lūpų edema, tinklainės dėmės edema, burnos ertmės edema, akiduobių edema, periorbitalinė edema, veido patinimas.
- ^k Skysčių perteklius, skysčių susilaikymas, virškinimo trakto edema, išplitusi edema, edema, edema dėl širdies ligos, perinefrinė efuzija, edema po procedūros, vidaus organų edema.
- ^l Genitalijų patinimas, pjūvio vietos edema, genitalijų edema, varpos edema, varpos patinimas, kapšelio edema, odos patinimas, sėklidžių patinimas, moteriškų lytinių organų patinimas.
- * Smulkiau žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kaulų čiulpy slopinimas

Gydymas SPRYCEL yra susijęs su anemija, neutropenija ir trombocitopenija. Toks poveikis progresavusios fazės LML ar Ph+ ŪLL sergantiems pacientams pasireiškia anksčiau ir dažniau negu sergantiems lėtinės fazės LML (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas

Vartojant SPRYCEL pasireiškė su vaistiniu preparatu susijusių hemoraginių nepageidaujamų reakcijų – nuo taškinių kraujosruvų ir epistaksės iki 3 ar 4 laipsnio kraujavimo virškinimo trakte bei kraujavimo CNS (žr. 4.4 skyrių).

Skysčių susilaikymas

Įvairias nepageidaujamas reakcijas (pleuros efuziją, ascitą, plaučių edemą ir perikardo efuziją su paviršine edema ar be jos) galima bendrai vadinti skysčių susilaikymu. Naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sergančių pacientų tyrimo metu per bent 60 mėn. trukusį stebėjimo laikotarpį su dazatinibu susijusios skysčių susilaikymo nepageidaujamos reakcijos buvo pleuros efuzija (28%), paviršinė edema (14%), plaučių hipertenzija (5%), išplitusi edema (4%) ir perikardo efuzija (4%). Stazinis širdies nepakankamumas / širdies disfunkcija ir plaučių edema užfiksuoti < 2% pacientų.

Kumuliacinis su dazatinibu susijusios visų laipsnių pleuros efuzijos dažnis per 12 mėn. buvo 10%, per 24 mėn. – 14%, per 36 mėn. – 19%, per 48 mėn. – 24% ir per 60 mėn. – 28%. 46 dazatinibo vartojusiems pacientams pleuros efuzija atsinaujino: 17 pacientų užfiksuoti 2, 6 pacientams – 3, 18 pacientų – 4 – 8 ir 5 pacientams > 8 atskiri pleuros efuzijos nepageidaujamos reakcijos epizodai.

Laikotarpio iki pirmos su dazatinibu susijusios 1 ar 2 laipsnio pleuros efuzijos pasireiškimo mediana buvo 114 savaičių (diapazonas - nuo 4 iki 299 savaičių). Mažiau kaip 10% pacientų, kuriems pasireiškė su dazatinibu susijusi pleuros efuzija, ji buvo stipriai išreikšta (3 ar 4 laipsnio). Laikotarpio iki pirmo ≥ 3 laipsnio su dazatinibu susijusios pleuros efuzijos pasireiškimo mediana buvo 175 savaitės (diapazonas - nuo 114 iki 274 savaičių). Su dazatinibu susijusios visų laipsnių pleuros efuzijos trukmės mediana buvo 283 dienos (apie 40 savaičių).

Pleuros efuzija dažniausiai būdavo laikina: jis praeidavo laikinai nutraukus SPRYCEL vartojimą ir gydant diuretikais arba kitomis tinkamomis palaikomosiomis priemonėmis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Iš viso su gydymu susijusių pleuros efuzijų patyrė 73 dazatinibo vartoję pacientai: 45 (62%) iš jų buvo laikinai nutrauktas gydymas, 30 (41%) - sumažinta dozė. Be to, 34 (47%) pacientams skirta diuretikų, 23 (32%) – kortikosteroidų, o 20 (27%) – kortikosteroidų ir taip pat diuretikų. 9 (12%) pacientams atlikta gydomoji torakocentezė.

6% dazatinibo vartojusių pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl su juo susijusios pleuros efuzijos.

Pasireikšti gydymajam atsakui pleuros efuzija netrukde: nepaisant laikino gydymo nutraukimo ar sumažintos dozės, cCCyR užfiksuotas 96%, MMR - 82%, o MR4.5 – 50% dazatinibo vartojusių pacientų, patyrusių pleuros efuziją.

Daugiau informacijos apie lėtinės fazės LML, progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergančius pacientus pateikiama 4.4 skyriuje.

Buvo pranešta apie chilotorakso atvejus pacientams, kuriems pasireiškė pleuros efuzija. Kai kurie chilotorakso atvejai išnyko nutraukus dazatinibo vartojimą, nutraukus ar sumažinus dozę, tačiau daugeliu atvejų taip pat prireikė papildomo gydymo.

Plaučių arterijos hipertenzija (PAH)

Gauta pranešimų apie vartojant dazatinibą pasireiškusią PAH (prekapiliarinę plaučių arterijos hipertenziją, patvirtintą kateterizuojant dešinę širdies pusę). Šiais atvejais apie PAH pranešta pradėjus vartoti dazatinibą ir taip pat jį vartojus ilgiau kaip metus. Pacientai, kuriems vartojant dazatinibą pasireiškė PAH, dažniais atvejais kartu vartojo ir kitų vaistinių preparatų arba sirgo ne tik vėžiu, bet ir kitomis ligomis. Pacientų, kuriems pasireiškė PAH, hemodinamikos ir klinikiniai rodikliai pagerėjo nutraukus dazatinibo vartojimą.

QT pailgėjimas

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgę pacientai, metu per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį vienam SPRYCEL vartojusiam pacientui (< 1%) nustatytas ilgesnis kaip 500 ms QTcF (žr. 4.4 skyrių). Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį ilgesnio kaip 500 ms QTcF daugiau neužfiksuota nė vienam pacientui.

Penkių II fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga sirgę arba jo netoleravę pacientai, buvo kartotinai registruojama ir centralizuotai vertinama 865 pacientų, vartojusių po 70 mg SPRYCEL 2 kartus per parą, EKG iki gydymo ir jo metu, iš anksto numatyto laiku. QT intervalas buvo koreguojamas pagal širdies susitraukimo dažnį Fridericia metodu. 8 dieną visais momentais po vaistinio preparato vartojimo vidutinis QTcF intervalo (palyginus su buvusiu iki gydymo) pokytis buvo 4-6 ms (viršutinė 95% pasikliautinojo intervalo riba buvo < 7 ms). Klinikinių tyrimų metu SPRYCEL vartojus 2 182 pacientų, kurie sirgo ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga arba jo netoleravo, pranešta apie QTc intervalo pailgėjimą kaip nepageidaujamą reakciją, pasireiškusią 15 (1%) pacientų. 21 paciento (1%) QTcF buvo ilgesnis kaip 500 ms (žr. 4.4 skyrių).

Širdies nepageidaujamos reakcijos

Jei nustatyta širdies ligų rizikos veiksnių arba pacientas serga ar yra sirgęs širdies liga, tai būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė sutrikusiai širdies funkcijai būdingų klinikinių požymių ar simptomų, vertinti paciento būklę ir prireikus atitinkamai gydyti (žr. 4.4 skyrių).

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta kad hepatito B reaktyvacijos atvejai buvo susiję su BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių (TKI) vartojimu. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė (žr. 4.4 skyrių).

III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu pacientams, kurie sirgo ankstesniam gydymui imatinibu atsparia lėtinės fazės LML arba jo netoleravo (gydymo trukmės mediana - 30 mėn.) vartojant 100 mg SPRYCEL 1 kartą per parą, pleuros efuzija ir stazinis širdies nepakankamumas ar širdies disfunkcija pasireiškė rečiau negu jo vartojant po 70 mg 2 kartus per parą. Kaulų čiulpų slopinimas taip pat rečiau pastebėtas 100 mg kartą per parą dozės grupės pacientams (žr. toliau, „Laboratorinių tyrimų anomalijos“). 100 mg kartą per parą dozės grupės pacientų gydymo trukmės mediana buvo 37 mėn. (diapazonas - nuo 1 iki 91 mėn.). Kumuliaciniai atrinktų nepageidaujamų reakcijų dažniai pacientams, vartojusiems rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę, nurodyti 6a lentelėje.

6a lentelė. Atrinktos nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu (imatinibo netoleravusiems arba jam atsparia lėtinės fazės LML sirgusiems pacientams)^a

	Per bent 2 stebėjimo metus		Per bent 5 stebėjimo metus		Per bent 7 stebėjimo metus	
	Visų laipsnių	3-4 laipsnio	Visų laipsnių	3-4 laipsnio	Visų laipsnių	3-4 laipsnio
Pasirinktinis terminas	Pacientų dalis (%)					
Viduriavimas	27	2	28	2	28	2
Skysčių susilaikymas	34	4	42	6	48	7
Paviršinė edema	18	0	21	0	22	0
Pleuros efuzija	18	2	24	4	28	5
Išplitusi edema	3	0	4	0	4	0
Perikardo efuzija	2	1	2	1	3	1
Plaučių hipertenzija	0	0	0	0	2	1
Kraujavimas	11	1	11	1	12	1
Kraujavimas virškinimo trakte	2	1	2	1	2	1

^a III fazės dozės optimizavimo tyrimo duomenys, užfiksuoti rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę vartojusių pacientų populiacijai (n = 165).

III fazės dozės optimizavimo tyrimo, atlikto su progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergančiais pacientais, metu akceleruotos LML fazės gydymo trukmės mediana buvo 14 mėn., LML mieloidinių blastų fazės – 3 mėn., LML limfoidinių blastų fazės – 4 mėn., Ph+ ŪLL – 3 mėn. 6b lentelėje nurodytos atrinktos nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos rekomenduojamą 140 mg 1 kartą per parą dozę vartojusiems pacientams. Be to, tirtas po 70 mg du kartus per parą dozės vartojimas. 140 mg kartą per parą dozės veiksmingumo pobūdis buvo panašus kaip vartojant po 70 mg du kartus per parą, tačiau saugumo pobūdis – palankesnis.

6b lentelė. Atrinktos nepageidaujamos reakcijos, apie kurių pasireiškimą progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams pranešta III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu^a Progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL^a

	140 mg 1 kartą per parą n = 304	
	Visų laipsnių	3-4 laipsnio
Pasirinktinis terminas	Pacientų dalis (%)	
Viduriavimas	28	3
Skysčių susilaikymas	33	7
Paviršinė edema	15	< 1
Pleuros efuzija	20	6
Išplitusi edema	2	0
Stazinis širdies nepakankamumas/ širdies disfunkcija ^b	1	0
Perikardo efuzija	2	1
Plaučių edema	1	1
Kraujavimas	23	8
Kraujavimas virškinimo trakte	8	6

^a III fazės dozės optimizavimo tyrimo duomenys, užfiksuoti baigus 2 metus trukusį rekomenduojamą pradinę 140 mg dozę kartą per parą vartojusių pacientų populiacijos (n = 304) stebėjimą.

^b Skilvelių disfunkcija, širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, kardiomiopatija, stazinė kardiomiopatija, diastolinė disfunkcija, sumažėjusi išstūmimo frakcija, skilvelių nepakankamumas.

Be to, atlikti 2 SPRYCEL derinio su chemoterapija tyrimai, kuriuose dalyvavo 161 Ph+ ŪLL sirgęs vaikas. Pagrindinio tyrimo metu iš 106 vaikai gydyti SPRYCEL ir chemoterapijos deriniu nepertraukiama tvarka. Palaikomajame tyrime dalyvavo 55 vaikai, iš kurių 35 gydyti SPRYCEL ir

chemoterapijos deriniu pertraukiama tvarka (2 savaitės gydymo, paskui 1 2 savaitių pertrauka) bei 20 – SPRYCEL ir chemoterapijos deriniu nepertraukiama tvarka. 126 Ph+ ŪLL sirgusių vaikų, gydytų SPRYCEL ir chemoterapijos deriniu nepertraukiama tvarka, gydymo trukmės mediana buvo 23,6 mėn. (diapazonas – nuo 1,4 iki 33 mėn.).

2 iš 126 (1,6 %) Ph+ ŪLL sirgusių vaikų, gydytų nepertraukiama tvarka, patyrė nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko nutraukti gydymą. Nepageidaujamos reakcijos, šių dviejų pediatriinių tyrimų metu užfiksuotos bent 10 % nepertraukiama tvarka gydytų pacientų, pateikiamos 7 lentelėje. Pleuros efuzija užfiksuota tik 7 šios grupės pacientams (5,6 %), todėl į lentelę neįtraukta.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos ≥ 10 % Ph+ ŪLL sirgusių vaikų, gydytų SPRYCEL nepertraukiama tvarka ir chemoterapijos deriniu (N = 126) ^a

Nepageidaujamos reakcijos	Pacientų dalis (%)	
	Visų laipsnių	3-4 laipsnio
Febrili neutropenija.	27,0	26,2
Pykinimas	20,6	5,6
Vėmimas	20,6	4,8
Pilvo skausmas	14,3	3,2
Viduriavimas	12,7	4,8
Karščiavimas	12,7	5,6
Galvos skausmas	11,1	4,8
Sumažėjęs apetitas	10,3	4,8
Nuovargis	10,3	0

^a Pagrindinio tyrimo metu 24 iš 106 pacientų išgėrė bent vieną miltelių geriamajai suspensijai dozę, 8 iš jų vartojo tik miltelius geriamajai suspensijai.

Laboratorinių tyrimų anomalijos

Hematologiniai tyrimai

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgę pacientai, metu per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį gauta pranešimų apie vartojant SPRYCEL pasireiškusias šias 3 ar 4 laipsnio laboratorines anomalijas: neutropeniją (21%), trombocitopeniją (19%) ir anemiją (10%). Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį suminis neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo 29%, trombocitopenijos - 22%, anemijos – 13%.

SPRYCEL vartojusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML sirgusių pacientų, kuriems pasireiškė 3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų slopinimas, būklė paprastai sunormalėdavo trumpam nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinus jo dozę; per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį visam laikui vaistinio preparato vartojimą nutraukė 1,6% pacientų. Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį dėl 3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų slopinimo visam laikui vaistinio preparato vartojimą nutraukė 2,3% pacientų.

Pacientams, sirgusiems ankstesniam gydymui imatinibu atsparia LML arba jo netoleravusiems, citopenijų (trombocitopenija, neutropenija, anemija) būdavo randama nuolat, jų pasireiškimas akivaizdžiai priklausė nuo ligos stadijos. 3 ir 4 laipsnio hematologinių anomalijų pasireiškimo dažnis pateikiamas 8 lentelėje.

8 lentelė. 3-4 laipsnio pagal bendruosius toksiškumo kriterijus (*Common Toxicity Criteria, CTC*) hematologinės laboratorinės anomalijos, klinikinių tyrimų metu pasireiškusių pacientams, sirgusiems ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga arba jo netoleravusiems ^a

	Lėtinė fazė (n = 165) ^b	Akceleracijos fazė (n = 157) ^c	Mieloidinių blastų fazė (n = 74) ^c	Limfoidinių blastų fazė ir Ph+ ŪLL (n = 168) ^c
Pacientų dalis (%)				
Hematologiniai rodikliai				
Neutropenija	36	58	77	76
Trombocitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

^a III fazės dozės optimizavimo tyrimo duomenys, užfiksuoti 2 metų stebėjimo metu.

^b CA180-034 tyrimo duomenys, užfiksuoti vartojant rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę.

^c CA180-035 tyrimo duomenys, užfiksuoti vartojant rekomenduojamą pradinę 140 mg kartą per parą dozę.

CTC laipsniai: neutropenija (3 laipsnis $\geq 0,5 - < 1 \times 10^9/l$, 4 laipsnis $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenija (3 laipsnis $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, 4 laipsnis $< 25 \times 10^9/l$); anemija (hemoglobino 3 laipsnis $\geq 65 - < 80$ g/l, 4 laipsnis < 65 g/l).

Kumuliacinis 3 ar 4 laipsnio citopenijų pasireiškimo dažnis vartojant 100 mg 1 kartą per parą po 2 ir 5 metų buvo panašus: neutropenijos – atitinkamai 35% ir 36%, trombocitopenijos – 23% ir 24%, anemijos – 13% ir 13%.

3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų funkcijos sutrikimas paprastai praedavo trumpam nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinus jo dozę. Visam laikui vaistinio preparato vartojimą nutraukė 5% pacientų. Dauguma pacientų vėliau vaistinį preparatą vartojo toliau, kaulų čiulpų slopinimą rodančių naujų duomenų negauta.

Biocheminiai rodikliai

Naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML tyrimo metu per ne trumpesnę kaip 12 mėn. stebėjimo laikotarpį gauta pranešimų apie 3 ar 4 laipsnio hipofosfatemiją, pasireiškusių 4% SPRYCEL vartojusių pacientų, bei pranešimų apie 3 ar 4 laipsnio transaminazių, kreatinino ir bilirubino koncentracijos padidėjimą $\leq 1\%$ pacientų. Per ne trumpesnę kaip 60 mėn. stebėjimo laikotarpį suminis 3 ar 4 laipsnio hipofosfatemijos pasireiškimo dažnis buvo 7%, 3 ar 4 laipsnio kreatinino ir bilirubino koncentracijos padidėjimo dažnis - 1%, o 3 ar 4 laipsnio transaminazių koncentracijos padidėjimo dažnis liko 1%. Dėl šių biocheminių laboratorinių rodiklių pokyčių SPRYCEL vartojimo nenutraukė nė vienas pacientas.

2 metų trukmės stebėjimas

3 ar 4 laipsnio transaminazių ar bilirubino koncentracijos padidėjimas nustatytas 1% pacientų, sirgusių ankstesniam gydymui imatinibu atsparios LML lėtine faze arba jo netoleravusių, bei 1–7% LML progresavusia faze ir Ph+ ŪLL sergančių pacientų. Nustačius šį sutrikimą, paprastai būdavo mažinama vaistinio preparato dozė arba jo vartojimas laikinai nutraukiamas. III fazės dozės optimizavimo tyrimo, atlikto su lėtinės fazės LML sirgusiais pacientais, metu 3 ar 4 laipsnio transaminazių ar bilirubino koncentracijos padidėjimas stebėtas $\leq 1\%$ pacientų (panašiu mažu dažniu visose 4 gydymo grupėse). III fazės dozės optimizavimo tyrimo, atlikto su progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sirgusiais pacientais, metu 3 ar 4 laipsnio transaminazių ar bilirubino koncentracijos padidėjimas stebėtas 1-5% visų gydymo grupių pacientų.

Maždaug 5% SPRYCEL vartojusių pacientų, kuriems kalcio koncentracija iki tyrimo buvo normali, tyrimo metu kurio nors laiku pasireiškė 3 ar 4 laipsnio trumpalaikė hipokalcemija. Ryšio tarp kalcio koncentracijos sumažėjimo ir klinikinių simptomų dažniausiai nebūdavo nustatoma. 3 ar 4 laipsnio hipokalcemiją dažnai pavykdavo sureguliuoti geriamaisiais kalcio papildais. 3 ar 4 laipsnio hipokalcemija, hipokalemija bei hipofosfatemija stebėtos visose LML fazėse, tačiau dažniau pasireiškė mieloidinių ar limfoidinių blastų fazės LML ir Ph+ ŪLL sirgusiems pacientams. 3 ar 4 laipsnio kreatinino koncentracijos padidėjimas nustatytas $< 1\%$ LML lėtine faze ir 1–4% progresavusia LML faze sirgusių pacientų.

Vaikų populiacija

SPRYCEL monoterapijos saugumo pobūdis LF Ph+ LML sergantiems vaikams buvo panašus kaip suaugusiesiems.

SPRYCEL derinio su chemoterapija saugumo pobūdis Ph+ ŪLL sergantiems vaikams buvo panašus kaip suaugusiesiems ir atitiko tikėtiną chemoterapijos poveikį, išskyrus tai, kad pleuros efuzija vaikams pasireiškė rečiau negu suaugusiesiems.

Vaikų LML tyrimų metu laboratorinių nukrypimų dažnis buvo panašus kaip anksčiau nustatytas suaugusiesiems.

Vaikų ŪLL tyrimų metu laboratorinių nukrypimų dažnis buvo panašus į anksčiau nustatytą suaugusiesiems taikant ūminės leukemijos bazinę chemoterapiją.

Ypatingos populiacijos

SPRYCEL saugumo pobūdis senyviems žmonėms yra panašus kaip jaunesniems, tačiau 65 metų ir vyresniems pacientams dažnų nepageidaujamų reakcijų (pvz., nuovargio, pleuros efuzijos, dusulio, kosulio, kraujavimo apatinėje virškinimo trakto dalyje ir apetito sutrikimų) bei retesnių nepageidaujamų reakcijų (pvz., pilvo pūtimo, galvos svaigimo, perikardo efuzijos, stazinio širdies nepakankamumo ir svorio sumažėjimo) tikimybė yra didesnė, todėl jų būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo tik pavienių SPRYCEL perdozavimo atvejų. 2 daugiausia perdozavę pacientai vartojo 280 mg per parą vieną savaitę, jiems abiems reikšmingai sumažėjo trombocitų. Dazatinibas gali sukelti 3 ar 4 laipsnio kaulų čiulpų slopinimą (žr. 4.4 skyrių), todėl didesnę negu rekomenduojama dozę išgėrusį pacientą reikia atidžiai stebėti dėl galimo kaulų čiulpų slopinimo ir skirti atitinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo vėžio, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EA02.

Farmakodinamika

Dazatinibas slopina BCR-ABL kinazės ir SRC šeimos kinazių aktyvumą, taip pat daugelį kitų onkogeninių kinazių, tarp jų c-KIT, efrino (EPH) receptorių kinazės ir PDGFβ receptorius. Dazatinibas yra stipriai veikiantis BCR-ABL kinazės inhibitorius, kurio poveikis pasireiškia esant subnanomolinei koncentracijai (0,6-0,8 nM). Šis vaistinis preparatas prisijungia tiek prie neaktyvios, tiek prie aktyvios konformacijos BCR-ABL fermento.

Veikimo mechanizmas

In vitro dazatinibas yra aktyvus prieš imatinibui jautrios ir jam atsparios ligos leukeminių ląstelių linijas. Šie ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad dazatinibas gali veikti ir tada, kai yra atsparumas imatinibui dėl BCR-ABL hiperekspresijos, BCR-ABL kinazės domeno mutacijų, alternatyvių signalo perdavimo kelių dalyvaujant SRC šeimos kinazėms (LYN, HCK) suaktyvėjimo ir atsparumą daugeliui

vaistinių preparatų lemiančių genų hiperekspresijos. Be to, subnanomolinės dazatinibo koncentracijos slopina SRC šeimos kinazes.

Atliekant atskirus eksperimentus su graužikų LML modeliais *in vivo*, dazatinibas užkirto kelią lėtinei LML progresuoti į blastų fazę ir pailgino išgyvenamą laikotarpį pelių, kurioms buvo perkelta LML ląstelių linijų iš įvairių paciento organizmo vietų (įskaitant centrinę nervų sistemą).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

I fazės tyrimo metu hematologinis ir citogenetinis atsakas pirmiesiems 84 gydytiems pacientams, stebėtiems iki 27 mėnesių, nustatytas visose LML ir Ph+ ŪLL fazėse. Visose LML ir Ph+ ŪLL fazėse jis buvo ilgalaikis.

Norint nustatyti dazatinibo saugumą ir veiksmingumą sergant LML lėtine, akceleracijos ar blastų faze, kai yra atsparumas imatinibui arba jo netoleravimas, atlikti 4 vienos grupės nekontroliuojami atviri II fazės klinikiniai tyrimai. Vienas atsitiktinės atrankos nepalyginamasis tyrimas atliktas su lėtinės fazės pacientais, kuriems pradinis gydymas 400 ar 600 mg imatinibo doze buvo neveiksmingas. Pradinė dazatinibo dozė buvo po 70 mg 2 kartus per parą. Vaistinio preparato aktyvumui pagerinti ar toksiskumui koreguoti buvo leidžiamas dozės koregavimas (žr. 4.2 skyrių).

2 atsitiktinės atrankos atviri III fazės tyrimai atlikti dazatinibo vartojimo 1 kartą per parą veiksmingumui palyginti su vartojimu 2 kartus per parą. Be to, vienas atviras atsitiktinės atrankos palyginamasis III fazės tyrimas atliktas su suaugusiais pacientais, sirgusiais naujai diagnozuota lėtine fazės LML.

Dazatinibo veiksmingumo įrodymai pagrįsti hematologinio ir citogenetinio atsako dažniu. Papildomi dazatinibo klinikinės naudos įrodymai yra sukeliama atsako trukmė ir apskaičiuoti išgyvenimo rodikliai.

Klinikinių tyrimų metu iš viso tirta 2 712 pacientų, 23% iš jų buvo 65 metų ar vyresni, 5% – 75 metų ar vyresni.

Naujai diagnozuotos LML lėtinė fazė

Tarptautiniame atvirame daugiacentriame atsitiktinės atrankos palyginamajame III fazės tyrime dalyvavo suaugę pacientai, sirgę naujai diagnozuotos LML lėtine faze. Pacientai buvo atsitiktinai parinkti vartoti 100 mg SPRYCEL 1 kartą per parą arba 400 mg imatinibo 1 kartą per parą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo patvirtinto visiško citogenetinio atsako (cCCyR) pasireišimo dažnis per 12 mėn. Antrinės vertinamosios baigtys buvo cCCyR trukmė (atsako tvarumo matas), laikas iki cCCyR pasireišimo, didžiojo molekulinio atsako (MMR, *major molecular response*) pasireišimo dažnis, laikas iki MMR pasireišimo, neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (PFS, *progression free survival*) ir bendras išgyventas laikotarpis (OS, *overall survival*). Kiti nagrinėti veiksmingumo duomenys buvo CCyR pasireišimo dažnis ir visiško molekulinio atsako (CMR, *complete molecular response*) pasireišimo dažnis. Šis tyrimas dar vyksta.

Iš viso į gydymo grupes buvo atsitiktinai įtraukta 519 pacientų (259 į SPRYCEL ir 260 į imatinibo grupę). Įtraukiant pacientus į šias grupes, buvo gerai išlaikyta pusiausvyra pagal pagrindines jų savybes: amžių (SPRYCEL grupės pacientų amžiaus mediana buvo 46 metai, imatinibo – 49; 65 metų ir vyresni buvo atitinkamai 10% ir 11%), lytį (moterų buvo atitinkamai 44% ir 37%) ir rasę (kaukaziečių buvo atitinkamai 51% ir 55%, azijiečių – 42% ir 37%). Iki gydymo Hasford rodiklio pasiskirstymas SPRYCEL ir imatinibo grupėse buvo panašus (maža rizika – atitinkamai 33% ir 34%, vidutinė rizika – 48% ir 47%, didelė rizika – 19% ir 19%).

Po bent 12 mėn. trukusio stebėjimo 85% SPRYCEL grupės ir 81% imatinibo grupės pacientų tebebuvo taikomas pirmojo pasirinkimo gydymas. Dėl ligos progresavimo per 12 mėn. SPRYCEL vartojimą nutraukė 3% ir imatinibo - 5% pacientų.

Po bent 60 mėn. trukusio stebėjimo 60% SPRYCEL grupės ir 63% imatinibo grupės pacientų tebebuvo taikomas pirmojo pasirinkimo gydymas. Dėl ligos progresavimo per 60 mėn. SPRYCEL vartojimą nutraukė 11% ir imatinibo - 14% pacientų.

Veiksmingumo duomenys pateikiami 9 lentelėje. Per pirmuosius 12 gydymo mėnesių cCCyR pasireiškė statistiškai patikimai didesnei SPRYCEL grupės pacientų daliai negu imatinibo. SPRYCEL veiksmingumas nustatytas visiems pacientų pogrupiams, sudarytiems pagal amžių, lytį ir Hasford rodiklį iki gydymo.

9 lentelė. Veiksmingumo pacientams, sergantiems naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, duomenys, gauti III fazės tyrimo metu

	SPRYCEL n = 259	Imatinibas n = 260	p reikšmė
Atsako dažnis (95% PI)			
Citogenetinis atsakas			
per 12 mėn.			
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)	—
per 24 mėn.			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
per 36 mėn.			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
per 48 mėn.			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
per 60 mėn.			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Didysis molekulinis atsakas ^c			
12 mėn.	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p < 0,00003*
24 mėn.	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	—
36 mėn.	69,1% (63,1–74,7)	56,2% (49,9–62,3)	—
48 mėn.	75,7% (70,0–80,8)	62,7% (56,5–68,6)	—
60 mėn.	76,4% (70,8–81,5)	64,2% (58,1–70,1)	p = 0,0021
Santykinė rizika (angl. <i>Hazard Ratio</i>, HR)			
per 12 mėn. (99,99% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,55 (1,0–2,3)		p < 0,0001*
Laikas iki MMR pasireiškimo	2,01 (1,2–3,4)		p < 0,0001*
cCCyR tvarumas	0,7 (0,4–1,4)		p < 0,035
per 24 mėn. (95% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,49 (1,22–1,82)		—
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,69 (1,34–2,12)		—
cCCyR tvarumas	0,77 (0,55–1,10)		—
per 36 mėn. (95% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,48 (1,22–1,80)		—
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,59 (1,28–1,99)		—
cCCyR tvarumas	0,77 (0,53–1,11)		—
per 48 mėn. (95% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,45 (1,20–1,77)		—
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,55 (1,26–1,91)		—
cCCyR tvarumas	0,81 (0,56–1,17)		—

9 lentelė. Veiksmingumo pacientams, sergantiems naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, duomenys, gauti III fazės tyrimo metu

	SPRYCEL n = 259	Imatinibas n = 260	p reikšmė
Atsako dažnis (95% PI)			
per 60 mėn. (95% PI)			
Laikas iki cCCyR pasireiškimo	1,46 (1,20-1,77)		p= 0,0001
Laikas iki MMR pasireiškimo	1,54 (1,25-1,89)		p < 0,0001
cCCyR tvarumas	0,79 (0,55-1,13)		p= 0,1983

^a Patvirtintas visiškas citogenetinis atsakas (cCCyR, *confirmed complete cytogenetic response*) apibrėžtas kaip 2 kartus iš eilės su ne mažesne kaip 28 parų pertrauka nustatytas atsakas.

^b Visiškas citogenetinis atsakas (CCyR, *complete cytogenetic response*) buvo nustatomas vienu kaulų čiulpų citogenetiniu tyrimu.

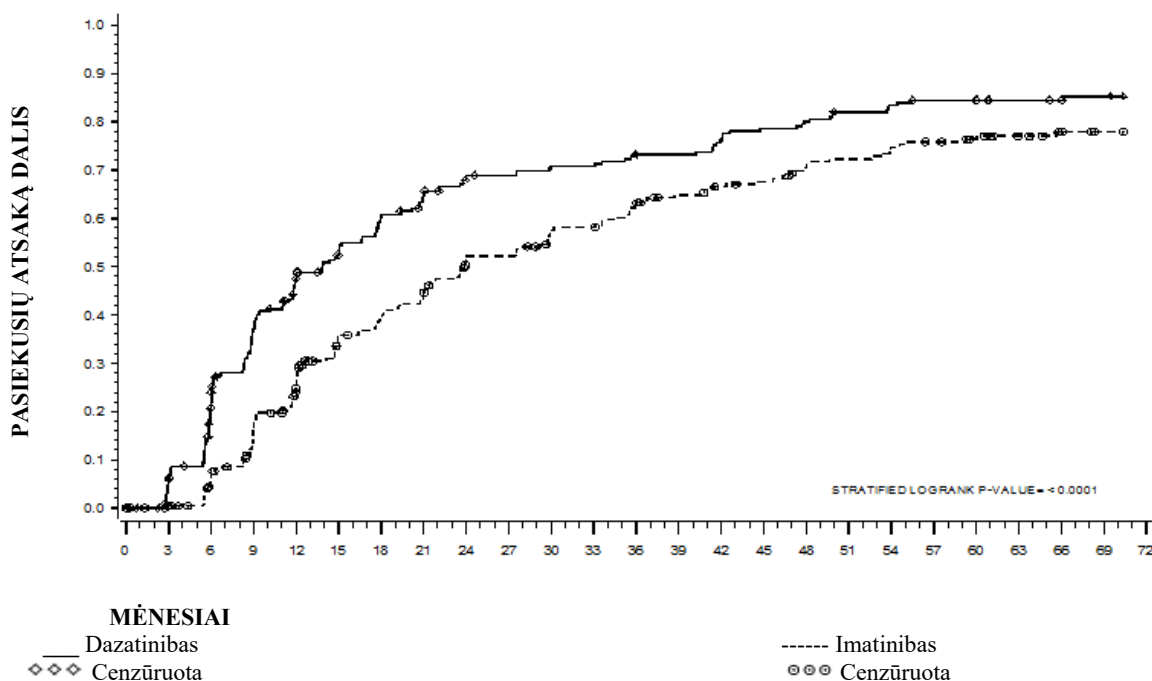
^c Didysis molekulinis atsakas (MMR, *major molecular response*) (bet kuriuo laiku) apibrėžtas kaip BCR-ABL periferinio kraujo mėginiuose RQ-PCR metodu (standartizuotas pagal tarptautinę skalę) $\leq 0,1\%$. Pateikiami kumuliaciniai duomenys, atspindintys minimalios trukmės stebėjimą nurodyto laikotarpio ribose.

* Koreguota pagal Hasford rodiklį; rodo statistinį reikšmingumą pagal iš anksto numatytą nominalų reikšmingumo lygmenį. PI – pasikliautinis intervalas.

Po 60 mėn. stebėjimo SPRYCEL grupės pacientams, kuriems buvo patvirtintas CCyR, laikotarpio iki cCCyR pasireiškimo mediana buvo 3,1 mėn., imatinibo grupės – 5,8 mėn. Po 60 mėn. stebėjimo SPRYCEL grupės pacientams, kuriems nustatytas MMR, laikotarpio iki MMR pasireiškimo mediana buvo 9,3 mėn., imatinibo grupės – 15,0 mėn. Šie duomenys atitiko gautus po 12, 24 ir 36 mėn.

Laikas iki MMR pasireiškimo pavaizduotas grafiškai 1 pav. Laikas iki MMR dazatinibo vartojusiems pacientams buvo nuosekliai trumpesnis negu vartojusiems imatinibo.

1 pav. Kaplan-Meier metodu apskaičiuotas laikas iki didžiojo molekulinio atsako (MMR) pasireiškimo



GRUPĖ (95% PI)	PASIEKĖ ATSAKĄ / ATSIKINTAI ATRINKTA	RIZIKOS SANTYKIS
-------------------	--------------------------------------	------------------

Dazatinibo 198/259

Imatinibo 167/260

Dazatinibas geriau už imatinibą

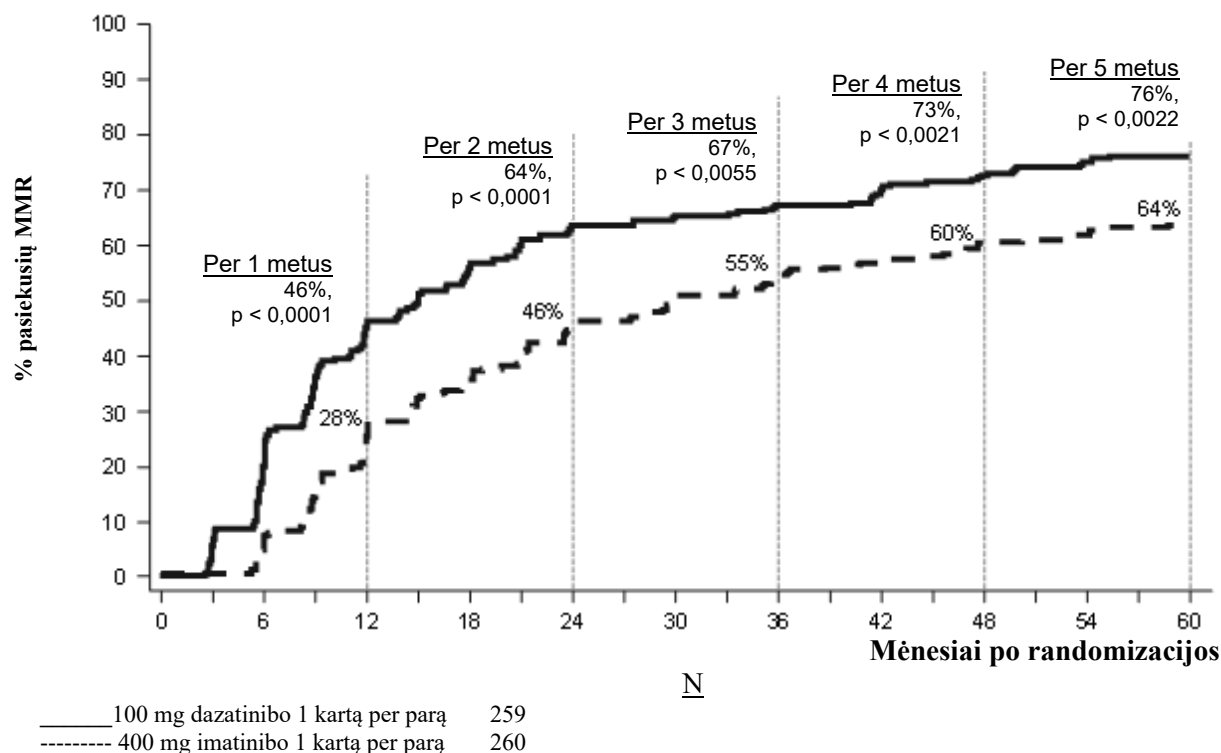
1,54 (1,25 – 1,89)

SPRYCEL ir imatinibo grupių pacientams cCCyR pasireiškimo dažniai per 3 mėn. (atitinkamai 54% ir 30%), 6 mėn. (70% ir 56%), 9 mėn. (75% ir 63%), 24 mėn. (80% ir 74%), 36 mėn. (83% ir 77%),

48 mėn. (83% ir 79%) ir 60 mėn. (83% ir 79%) buvo tokie, kokių reikėtų tikėtis atsižvelgiant į pagrindinę vertinamąją baigtį. MMR pasireiškimo dažniai SPRYCEL ir imatinibo grupių pacientams per 3 mėn. (atitinkamai 8% ir 0,4%), 6 mėn. (27% ir 8%), 9 mėn. (39% ir 18%), 12 mėn. (46% ir 28%), 24 mėn. (64% ir 46%), 36 mėn. (67% ir 55%), 48 mėn. (73% ir 60%) ir 60 mėn. (76% ir 64%) taip pat buvo tokie, kokių reikėtų tikėtis atsižvelgiant į pagrindinę vertinamąją baigtį.

MMR dažniai numatytais momentais grafiškai pavaizduoti 2 pav. Dazatinibo vartojusiems pacientams MMR dažniai buvo nuosekliai didesni negu vartojusiems imatinibo.

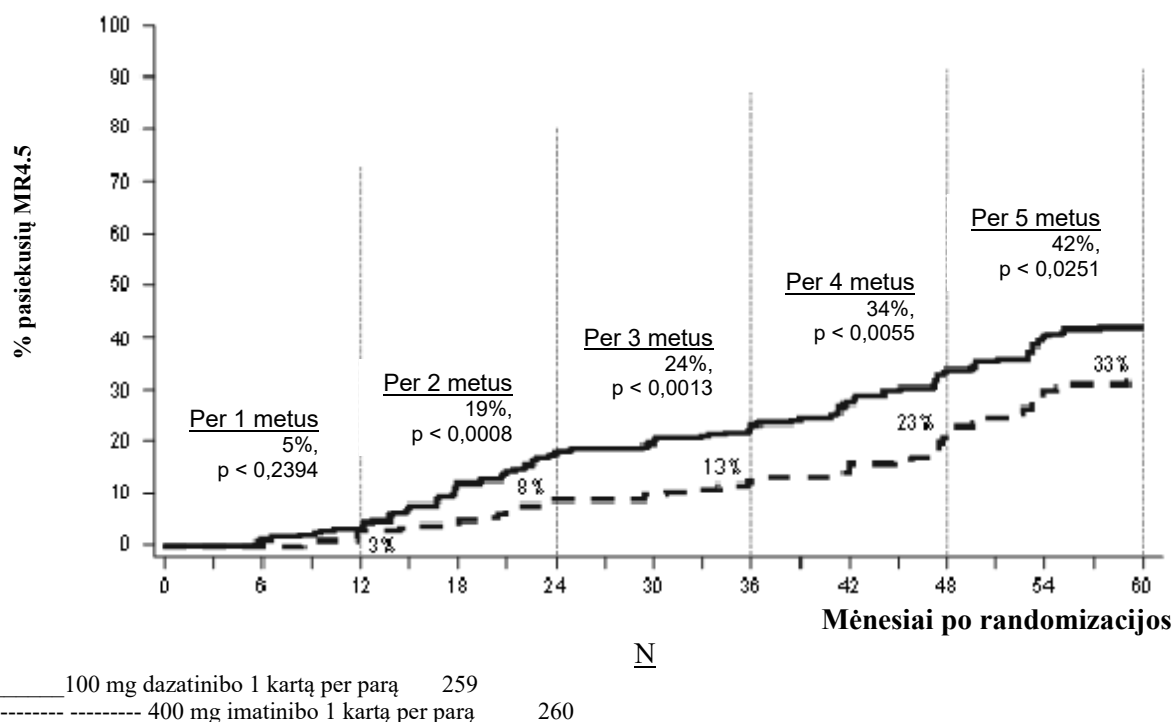
2 pav. MMR dažniai laikui bėgant visų III fazės tyrimui randomizuotų pacientų, sirgusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, duomenimis



Bet kuriuo laiku BCR-ABL santykį $\leq 0,01\%$ (4 log sumažėjimą) pasiekė daugiau SPRYCEL negu imatinibo grupės pacientų (54,1% plg. su 45%). Bet kuriuo laiku BCR-ABL santykį $\leq 0,0032\%$ (4,5 log sumažėjimą) pasiekė daugiau SPRYCEL negu imatinibo grupės pacientų (44% plg. su 34%).

MR4.5 dažniai laikui bėgant grafiškai pavaizduoti 3 pav. Dazatinibo vartojusiems pacientams MR4.5 dažniai įvairiais momentais buvo nuosekliai didesni negu vartojusiems imatinibo.

3 pav. MR4.5 dažniai laikui bėgant visų III fazės tyrimui randomizuotų pacientų, sirgusių naujai diagnozuota lėtinės fazės LML, duomenimis



Visų rizikos grupių MMR dažnis pagal Hasford rodiklį bet kuriuo laiku SPRYCEL grupėje buvo didesnis negu imatinibo (mažos rizikos pacientų – 90% ir 69%, vidutinės rizikos – 71% ir 65%, didelės rizikos – atitinkamai 67% ir 54%).

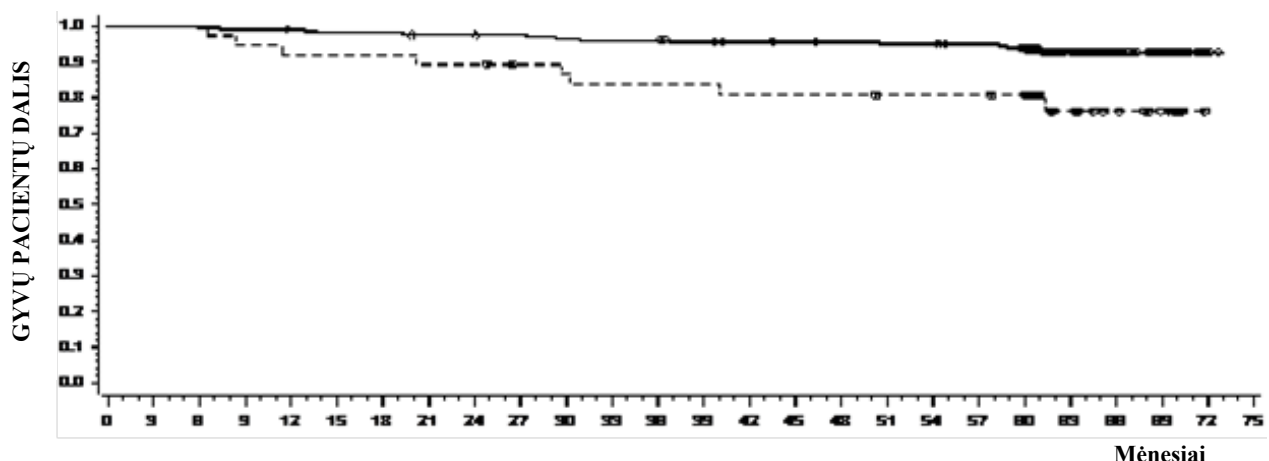
Papildoma analizė parodė, kad ankstyvą molekulinį atsaką, apibūdinamą kaip BCR-ABL kiekis $\leq 10\%$ po 3 mėn., pasiekė daugiau dasatinibą (84%) negu imatinibą vartojusių pacientų (64%). Ankstyvą molekulinį atsaką pasiekusiems pacientams nustatyta mažesnė transformacijos rizika bei geresnis išgyvenimas neprogresuojant ligai (PFS) ir bendras išgyvenimas (OS) (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Dazatinibą vartoję pacientai, kurių BCR-ABL po 3 mėn. buvo $\leq 10\%$ ir $> 10\%$

Dazatinibas (N = 235)	Pacientai, kurių BCR-ABL po 3 mėn. buvo $\leq 10\%$	Pacientai, kurių BCR-ABL po 3 mėn. buvo $> 10\%$
Pacientų skaičius (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformacijų skaičius po 60 mėn., n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
60 mėn. PFS rodiklio dažnis (95% PI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
60 mėn. OS rodiklio dažnis (95% PI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

OS numatytais momentais grafiškai pavaizduoti 4 pav. Dazatinibo vartojusių pacientų, po 3 mėn. pasiekusių BCR-ABL $\leq 10\%$, OS buvo nuosekliai didesnis negu nepasiekusiųjų.

4 pav. Bendrojo išgyvenimo vartojant dazatinibą kreivės priklausomai nuo BCR-ABL kiekio ($\leq 10\%$ ar $> 10\%$) po 3 mėn. naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML III fazės tyrimo metu



Riziką turintys pacientai

$\leq 10\%$	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	18	18	17	17	17	17	9	5	2	3	0
$> 10\%$	8	8	7	6	5	3	3	1	1	0	8	7	7	4	2	1	0	9	9	7	1	6	4	9	0
%	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	1	1	6	0

— $\leq 10\%$ - - - - - $> 10\%$
 ◆◆◆ Cenzūruota ○○○ Cenzūruota

Grupė PI)	Mirčių skaičius/pacientų skaičius	Mediana (95% PI)	Rizikos santykis (95%)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	0,29 (0,12 – 0,69)
$> 10\%$	8/37	.(. - .)	

Ligos progresavimas apibrėžtas kaip nepaisant tinkamo gydymo padidėjęs leukocitų skaičius, CHR, dalinio CyR arba CCyR išnykimas, progresavimas į akceleruotą ar blastų fazę arba mirtis. Apskaičiuotas dazatinibo ir imatinibo grupių pacientų 60 mėn. PFS dažnis buvo vienodas - 88,9% (PI - 84-92,4%). Transformaciją į akceleruotą ar blastų fazę per 60 mėn. patyrė mažiau dazatinibą ($n = 8$, t.y. 3%) negu imatinibą ($n = 15$, t.y. 5,8%) vartojusių pacientų. Apskaičiuota 60 mėn. išgyvenusių dazatinibą vartojusių pacientų dalis sudarė 90,9% (PI - 86,6-93,8%), vartojusių imatinibą - 89,6% (PI - 85,2-92,8%). Dazatinibo ir imatinibo vartojusių pacientų OS (HR 1,01, 95% PI 0,58-1,73, $p = 0,9800$) ir PFS (HR 1,00, 95% PI 0,58-1,72, $p = 0,9998$) nesiskyrė.

Pacientams, kuriems užfiksuotas ligos progresavimas, arba kurie nutraukė dazatinibo ar imatinibo vartojimą, ir kurių kraujo mėginiai buvo turimi, atliktas jų tyrimas BCR-ABL sekai nustatyti. Abiejų grupių pacientams mutacijų rasta panašiu dažnumu. Dazatinibą vartojusiems pacientams rasta T315I, F317I/L ir V299L mutacijų, o imatinibo – skirtingo spektro. Skirtingas mutacijų spektras buvo nustatytas imatinibą vatojusioje grupėje. Esant T315I mutacijai dazatinibas neturėtų būti veiksmingas (remiantis duomenimis *in vitro*).

LML lėtinė fazė (ankstesniam gydymui imatinibu atsparia liga sirgę arba jo netoleravę pacientai)

Su imatinibui atspariais arba jo netoleruojančiais pacientais atlikti 2 klinikiniai tyrimai, kurių metu pagrindinis gydymo veiksmingumo rodiklis buvo didysis citogenetinis atsakas (MCyR, Major Cytogenetic Response).

I-asis tyrimas

Atviras, atsitiktinės atrankos, nepalyginamasis daugiacentris tyrimas atliktas su pacientais, kuriems pradinis gydymas 400 mg arba 600 mg imatinibo doze buvo neveiksmingas. Jie buvo atsitiktinai parinkti (2:1) vartoti dazatinibą (po 70 mg 2 kartus per parą) arba imatinibą (po 400 mg 2 kartus per parą). Perėjimas į kitą gydymo grupę buvo leidžiamas nustačius ligos progresavimą arba vaistinio preparato netoleravimą, kurio nebuvo galima sureguliuoti modifikuoiant dozę. Pagrindinis gydymo

veiksmingumo rodiklis buvo MCyR po 12 savaičių. Turimi 150 pacientų stebėjimo duomenys: 101 pacientas buvo atsitiktinai parinktas vartoti dazatinibą, 49 - imatinibą (imatinibui buvo atspari visų pacientų liga). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki atsitiktinio įtraukimo į vieną iš grupių mediana dazatinibo grupės pacientams buvo 64 mėn., imatinibo – 52 mėn. Visi pacientai iki tol buvo ekstensyviai gydyti. Visiškas hematologinis atsakas (CHR, complete haematologic response) imatinibui anksčiau buvo pasireiškęs 93% visos pacientų populiacijos. MCyR anksčiau buvo pasireiškęs 28% į imatinibo grupę ir 29% į dazatinibo grupę įtrauktų pacientų. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 23 mėn. (iki šiol 44% pacientų vartojo vaistinį preparatą ilgiau kaip 24 mėn.), imatinibo – 3 mėn. (iki šiol 10% pacientų vartojo vaistinį preparatą ilgiau kaip 24 mėn.). Iki vaistinio preparato kryžminio keitimo visiškas hematologinis atsakas pasireiškė 93% dazatinibo grupės ir 82% imatinibo grupės pacientų.

Po 3 mėnesių MCyR dažniau nustatytas dazatinibo grupės pacientams (36%) negu imatinibo (29%). Visiškas citogenetinis atsakas (CCyR) pasireiškė 22% dazatinibo grupės ir tik 8% imatinibo grupės pacientų. Po ilgesnio gydymo ir stebėjimo laikotarpio (jo mediana - 24 mėn.) MCyR pasireiškė 53% dazatinibą (CCyR - 44%) ir 33% imatinibą vartojusių pacientų (CCyR - 18%) iki vaistinio preparato kryžminio keitimo. Skaičiuojant tik tuos pacientus, kurie iki įtraukimo į šį tyrimą vartojo 400 mg imatinibo dozę, MCyR pasireiškė 61% dazatinibo grupės ir 50% imatinibo grupės pacientų. Apskaičiavus Kaplan-Meier metodu, pacientų, kuriems MCyR išliko 1 metus, dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 92% (95% pasikliautinis intervalas – 85-100%) (CCyR 97%, 95% pasikliautinis intervalas – 92-100%), tarp vartojusių imatinibą – 74% (95% pasikliautinis intervalas – 49-100%) (CCyR 100%). Pacientų, kuriems MCyR išliko 18 mėn., dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 90% (95% pasikliautinis intervalas – 82-98%) (CCyR 94%, 95% pasikliautinis intervalas – 87-100%), tarp vartojusių imatinibą – 74% (95% pasikliautinis intervalas – 49-100%) (CCyR – 100%).

Apskaičiavus Kaplan-Meier metodu, pacientų, kurie ligai neprogresuojant išgyveno bent 1 metus, dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 91% (95% pasikliautinis intervalas - 85-97%), tarp vartojusių imatinibą – 73% (95% pasikliautinis intervalas - 54-91%). Pacientų, kurie ligai neprogresuojant išgyveno bent 2 metus, dalis tarp vartojusių dazatinibą buvo 86% (95% pasikliautinis intervalas – 78-93%), tarp vartojusių imatinibą – 65% (95% pasikliautinis intervalas - 43-87%).

Iš viso 43% dazatinibo grupės ir 82% imatinibo grupės pacientų gydymas pasidarė neveiksmingas, t.y. liga progresavo arba dėl terapinio atsako nebuvimo, tiriamojo vaistinio preparato netoleravimo ir kt. priežasčių, pacientą teko perkelti į tyrimo kryžminę grupę.

Didžiojo molekulinio atsako dažnis (major molecular response) (apibūdinamas kaip BCR-ABL ir kontrolinių kopijų santykis periferinio kraujo mėginiuose RQ-PCR metodu $\leq 0,1\%$) iki kryžminio vaistinio preparato keitimo buvo 29% vartojant dazatinibą ir 12% vartojant imatinibą.

2-asis tyrimas

Atviras vienos grupės daugiacentris tyrimas su pacientais, kurie sirgo imatinibui atsparia liga arba jo netoleravo (t.y. pacientai, kuriems didelis toksiškumas, pasireiškęs gydymo imatinibu metu, sukliudė tęsti šį gydymą).

Iš viso 387 pacientai vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (288 liga buvo atspari imatinibui, 99 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 61 mėn. Dauguma (53%) pacientų iki tol imatinibą vartojo ilgiau kaip 3 metus. Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė atsparumas (72%), vartojo > 600 mg imatinibo. Anksčiau kartu su imatinibu 35% pacientų taikyta citotoksinė chemoterapija, 65% vartojo interferoną, 10% buvo persodinta kamieninių ląstelių. 38% pacientų iki gydymo buvo nustatyta atsparumą imatinibui lemiančių mutacijų. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 24 mėn., 51% pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje. MCyR pasireiškė 55% pacientų, sirgusių imatinibui atsparia ligos forma, ir 82% imatinibo netoleravusių pacientų. Per vėlesnį bent 24 mėn. trukmės stebėjimo laikotarpį liga progresavo ir MCyR trukmės medianos nebuvo pasiekta 21 iš 240 pacientų, kuriems pasireiškė MCyR.

Apskaičiavus Kaplan-Meier metodu, 95% (95% pasikliautinis intervalas - 92-98%) pacientų MCyR išliko bent 1 metus, 88% (95% pasikliautinis intervalas - 83-93%) – bent 2 metus. Pacientų, kuriems

CCyR išliko bent 1 metus, dalis buvo 88% (95% pasikliautinis intervalas – 94-99%), bent 2 metus – 90% (95% pasikliautinis intervalas – 86-95%). Pacientų, kuriems CCyR išliko bent 1 metus, dalis buvo 97% (95% pasikliautinis intervalas – 94-99%), bent 2 metus – 90% (95% pasikliautinis intervalas – 86-95%). 42% pacientų, sirgusių imatinibui atsparia ligos forma (jiems anksčiau vartojus imatinibą MCyR nepasireiškė, n = 188), vartojant dazatinibą pasireiškė MCyR.

38% į šį tyrimą įtrauktų pacientų buvo nustatytos 45 įvairios BCR-ABL mutacijos. Visiškas hematologinis atsakas ar MCyR pasireiškė pacientams, turintiems įvairių BCR-ABL mutacijų, susijusių su atsparumu imatinibui, išskyrus T315I. Pacientams, kuriems iki gydymo buvo rasta BCR-ABL mutacijų, P-kilpos mutacijų ir kuriems mutacijų nerasta, MCyR dažnis po 2 metų buvo panašus (atitinkamai 63%, 61% ir 62%).

Imatinibui atsparia ligos forma sirgusių pacientų, kurie ligai neprogresuojant išgyveno bent 1 metus, apskaičiuotoji dalis buvo 88% (95% pasikliautinis intervalas – 84-92%), bent 2 metus – 75% (95% pasikliautinis intervalas – 69-81%). Imatinibo netoleravusių pacientų, kurie ligai neprogresuojant išgyveno bent 1 metus, apskaičiuotoji dalis buvo 98% (95% pasikliautinis intervalas – 95-100%), bent 2 metus – 94% (95% pasikliautinis intervalas – 88-99%).

Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 45% (imatinibui atsparia ligos forma sirgusiems pacientams – 35%, imatinibo netoleravusiems – 74%).

LML akceleracijos fazė

Atliktas atviras vienos grupės daugiacentrinis tyrimas su pacientais, kurie netoleravo imatinibo arba sirgo jam atsparia liga. Iš viso 174 pacientai vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (161 liga buvo atspari imatinibui, 13 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 82 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 14 mėn., 31% pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 46% (nustatytas 41 pacientų, kuriems pasireiškė CCyR). Kiti veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje.

LML mieloidinių blastų fazė

Atliktas atviras vienos grupės daugiacentrinis tyrimas su pacientais, kurie netoleravo imatinibo arba sirgo jam atsparia liga. Iš viso 109 pacientai vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (99 liga buvo atspari imatinibui, 10 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 48 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 3,5 mėn., 12% pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 68% (nustatytas 19 pacientų, kuriems pasireiškė CCyR). Kiti veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje.

Limfoidinių blastų fazės LML ir Ph+ ŪLL

Atliktas atviras vienos grupės daugiacentrinis tyrimas su LML limfoidinių blastų fazė ir Ph+ ŪLL sergančiais pacientais, kurie anksčiau netoleravo imatinibo arba sirgo jam atsparia liga. Iš viso 48 pacientai, sergantys LML limfoidinių blastų fazė, vartojo po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą (42 liga buvo atspari imatinibui, 6 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 28 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 3 mėn., 2% pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 50% (nustatytas visiems 22 gydytiems pacientams, kuriems pasireiškė CCyR). Be to, po 70 mg dazatinibo 2 kartus per parą vartojo 46 Ph+ ŪLL sirgę pacientai (44 liga buvo atspari imatinibui, 2 šio vaistinio preparato netoleravo). Laikotarpio nuo diagnozės nustatymo iki gydymo pradžios mediana buvo 18 mėn. Dazatinibo vartojimo trukmės mediana buvo 3 mėn., 7% pacientų iki šiol gydyti ilgiau kaip 24 mėn. Didžiojo molekulinio atsako dažnis po 24 mėn. buvo 52% (nustatytas visiems 25 gydytiems pacientams, kuriems pasireiškė CCyR). Kiti veiksmingumo duomenys pateikiami 11 lentelėje. Didysis hematologinis atsakas (MaHR) pasireiškė greitai (LML limfoidinių blastų fazė sergantiems pacientams dažniausiai per 35 dienas, sergantiems Ph+ ŪLL – per 55 dienas po pirmojo dazatinibo vartojimo).

11 lentelė. SPRYCEL veiksmingumas II fazės vienos grupės klinikinių tyrimų metu^a

	Lėtinė (n = 387)	Akceleracijo s (n = 174)	Mieloidinių blastų (n = 109)	Limfoidinių blastų (n = 48)	Ph+ ŪLL (n = 46)
Hematologinio atsako dažnis b (%)					
MaHR (95% PI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% PI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% PI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
MaHR trukmė (% Kaplan-Meier metodu)					
1 metai	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 metai	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Citogenetinis atsakas c (%)					
MCyR (95% PI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% PI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Išgyvenimas (% Kaplan-Meier metodu)					
Be ligos progresavimo					
1 metai	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 metai	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Iš viso					
1 metai	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 metai	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Šioje lentelėje pateikiami duomenys gauti vartojant pradinę 70 mg 2 kartus per parą dozę. Rekomenduojamą pradinę dozę žr. 4.2 skyriuje.

^a Paryškinti pagrindinių veiksmingumo rodiklių duomenys.

^b Hematologinio atsako kriterijai (visi atsakai patvirtinti po 4 savaitių) – visiškas hematologinis atsakas (CHR) sergant LML: leukocitų $\leq$ institucijos VNR, trombocitų $< 450\,000/\text{mm}^3$, periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, mielocitų ir metamielocitų suma periferiniame kraujyje $< 5\%$, bazofilų periferiniame kraujyje $< 20\%$, nėra ekstramedulinių židinių.

CHR (lėtinė LML): leukocitų skaičius $\leq$ institucijos VNR, trombocitų $< 450\,000/\text{mm}^3$, periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, mielocitų ir metamielocitų suma periferiniame kraujyje $< 5\%$, bazofilų periferiniame kraujyje $< 20\%$; nėra ekstramedulinių židinių.

CHR: leukocitų $\leq$ institucijos VNR, absoliutus neutrofilų skaičius $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitų $\geq 100\,000/\text{mm}^3$; periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, kaulų čiulpuose blastų $\leq 5\%$, periferiniame kraujyje mielocitų + metamielocitų $< 5\%$, bazofilų $< 20\%$; nėra ekstramedulinių židinių

NEL: tie patys kriterijai kaip CHR, tačiau absoliutus neutrofilų skaičius $\geq 500/\text{mm}^3$ ir $< 1\,000/\text{mm}^3$ arba trombocitų $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ ir $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.

^c Citogenetinio atsako kriterijai: visiškas (0% Ph+ metafazių) arba dalinis ($> 0\%$ -35%). Didysis citogenetinis atsakas (MCyR) (0%-35%) apima visišką ir dalinį atsaką.

n/a = neskaičiuota, PI = pasikliautinis intervalas, VNR = viršutinė normos riba.

Pacientų, kuriems po dazatinibo vartojimo transplantuoti kaulų čiulpai, gydymo rezultatai pilnutinai neištirti.

III fazės klinikiniai tyrimai su LML lėtine, akceleracijos ar mieloidinių blastų faze arba Ph+ ŪLL sergančiais pacientais, kurių liga buvo atspari gydymui imatinibu arba kurie jo netoleravo

Atlikti 2 atsitiktinės atrankos atviri tyrimai dazatinibo, vartojamo 1 kartą per parą, saugumui ir veiksmingumui, palyginus su 2 kartus per parą vartojamu dazatinibu, įvertinti. Žemiau pateikiami bent 2 metų ir 7 metų stebėjimo duomenys (skaičiuojant nuo dazatinibo vartojimo pradžios).

I-asis tyrimas

LML lėtinės fazės tyrimo metu pirminis gydymo veiksmingumo tyrimo tikslas buvo imatinibui atsparių pacientų MCyR, svarbiausias antrinis gydymo veiksmingumo tyrimo tikslas - imatinibui atsparių pacientų MCyR pagal suminę paros dozę. Kiti antriniai tyrimo tikslai buvo MCyR trukmė, be ligos progresavimo išgyventas laikotarpis ir bendroji išgyvenimo trukmė. Iš viso 670 pacientų, tarp kurių 497 buvo atsparūs imatinibui, buvo atsitiktinai suskirstyti į 100 mg dazatinibo 1 kartą per parą, 140 mg 1 kartą per parą, po 50 mg 2 kartus per parą ir po 70 mg 2 kartą per parą grupes. Toliau gydyti pacientų, stebėtų bent 5 metus (n = 205), gydymo trukmės mediana buvo 59 mėn. (diapazonas -

28-66 mėn.). Po 7 stebėjimo metų visų pacientų gydymo trukmės mediana buvo 29,8 mėn. (diapazonas nuo < 1 iki 92,9 mėn.).

Nustatyta, kad dazatinibas buvo veiksmingas visose grupėse, o veiksmingumas pagal pirminį gydymo tikslą šį vaistinių preparatą vartojant 1 kartą per parą buvo panašus (ne mažesnis), kaip jį vartojant 2 kartus per parą (MCyR skirtumas 1,9%, jo 95% pasikliautinis intervalas – nuo –6,8% iki 10,6%), tačiau vartojant 100 mg kartą per parą saugumas ir toleravimas buvo geresni. Veiksmingumo duomenys pateikiami 12 ir 13 lentelėse.

12 lentelė. SPRYCEL veiksmingumas III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu imatinibui atsparia lėtinės fazės LML sergantiems arba jo netoleravusiems pacientams (2 metų duomenys) ^a

Visi pacientai	n = 167
Imatinibui atsparūs pacientai	n = 124
Hematologinis atsakas b (%) (95% PI)	
CHR	92% (86-95)
Citogenetinis atsakas c (%) (95% PI)	
MCyR	
Visi pacientai	63% (56-71)
Imatinibui atsparūs pacientai	59% (50-68)
CCyR	
Visi pacientai	50% (42-58)
Imatinibui atsparūs pacientai	44% (35-53)
Didysis molekulinis atsakas pacientams, pasiekusiems CCyRd (%) (95% PI)	
Visi pacientai	69% (58-79)
Imatinibui atsparūs pacientai	72% (58-83)

^a Duomenys gauti vartojant rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę.

^b Hematologinio atsako kriterijai (visi atsakai patvirtinti po 4 savaitių) – visiškai hematologinis atsakas (CHR) sergant LML: leukocitų ≤ institucijos VNR, trombocitų < 450 000/mm³, periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, mielocitų ir metamielocitų suma periferiniame kraujyje < 5%, bazofilų periferiniame kraujyje < 20%, nėra ekstramedulinių židinių.

^c Citogenetinio atsako kriterijai: visiškai (0% Ph+ metafazių) arba dalinis (nuo > 0% iki 35%). MCyR (0–35%) apima visišką ir dalinį atsaką.

^d Didžiojo molekulinio atsako kriterijai: apibrėžtas kaip BCR-ABL / kontrolinių transkriptų periferinio kraujo mėginiuose RQ-PCR metodu ≤ 0,1%.

13 lentelė. SPRYCEL ilgalaikis veiksmingumas III fazės dozės optimizavimo tyrimo metu imatinibui atsparia lėtinės fazės LML sergantiems arba jo netoleravusiems pacientams^a

	Minimalus stebėjimo laikotarpis			
	1 metai	2 metai	5 metai	7 metai
Didysis molekulinis atsakas				
Visi pacientai	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinibui atsparūs pacientai	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatinibo netoleravę pacientai	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Išgyvenimas neprogresuojant ligai^b				
Visi pacientai	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Imatinibui atsparūs pacientai	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Imatinibo netoleravę pacientai	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Bendras išgyvenimas				
Visi pacientai	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Imatinibui atsparūs pacientai	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Imatinibo netoleravę pacientai	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Duomenys gauti vartojant rekomenduojamą pradinę 100 mg kartą per parą dozę.

^b Progresavimas buvo konstatuojamas didėjant leukocitų skaičiui, išnykus CHR arba MCyR, $\geq 30\%$ padaugėjus Ph+ metafazių, patvirtinus transformaciją į akceleracijos ar blastų fazę arba pacientui mirus. Apskaičiuojant išgyvenimą be ligos progresavimo buvo analizuojami numatytų gydyti pacientų duomenys, o pacientai buvo stebimi iki atitinkamų įvykių, įskaitant vėlesnį gydymą.

Skaičiuojant Kaplan-Meier metodu, 100 mg dazatinibo 1 kartą per parą vartojusių pacientų, kuriems MCyR išliko 18 mėn., buvo 93% (95% pasikliautinis intervalas: 88%-98%).

Taip pat buvo vertintas veiksmingumas imatinibo netoleravusiems pacientams. Šios populiacijos pacientams, vartojusiems 100 mg 1 kartą per parą, MCyR pasireiškė 77%, CCyR – 67% atvejų.

2-asis tyrimas

Progresavusios fazės LML ir Ph+ÜLL tyrimo metu pirminis tyrimo tikslas buvo MaHR. Iš viso 611 pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į 140 mg dazatinibo 1 kartą per parą ir po 70 mg 2 kartus per parą grupes. Gydomo trukmės mediana buvo maždaug 6 mėn. (diapazonas - nuo 0,03 iki 31 mėnesių).

Nustatyta, kad veiksmingumas pagal pirminį tyrimo tikslą šį vaistinį preparatą vartojant 1 kartą per parą yra panašus (ne mažesnis), kaip jį vartojant 2 kartus per parą (MaHR skirtumas 0,8%, 95% pasikliautinis intervalas - nuo 7,1% iki 8,7%), tačiau 140 mg 1 kartą per parą dozės saugumas ir toleravimas buvo geresni.

Atsako dažnis pateikiamas 14 lentelėje.

14 lentelė. SPRYCEL veiksmingumas III fazės dozės optimizavimo tyrime progresavusios fazės LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams (2 metų duomenys)^a

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

^a Duomenys gauti vartojant rekomenduojamą pradinę 140 mg 1 kartą per parą dozę (žr. 4.2 skyrių).

^b Hematologinio atsako kriterijai (visais atvejais atsakas patvirtintas po 4 savaičių): didysis hematologinis atsakas (MaHR) = visiškas hematologinis atsakas (CHR) + nėra leukemiją rodančių duomenų (NEL)

CHR CHR: leukocitų ≤ institucijos VNR, absoliutus neutrofilų skaičius ≥ 1 000/mm³, trombocitų ≥ 100 000/mm³; periferiniame kraujyje nėra blastų ir promielocitų, kaulų čiulpuose blastų ≤ 5%, periferiniame kraujyje mielocitų + metamielocitų < 5%, bazofilų < 20%; nėra ekstramedulinių židinių

NEL: tie patys kriterijai kaip CHR, tačiau absoliutus neutrofilų skaičius ≥ 500/mm³ ir < 1 000/mm³ arba trombocitų ≥ 20 000/mm³ ir ≤ 100 000/mm³.

^c Didysis citogenetinis atsakas apima visišką (MCyR) (0% Ph+ metafazių) ir dalinį (> 0%-35% Ph+ metafazių) atsaką.

PI = pasikliautinis intervalas, VNR = viršutinė normos riba.

Pacientai, sirgę LML akceleracijos faze ir vartoję 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės medianos ir bendro išgyvenimo medianos nepasiekė, o jų PFS mediana buvo 25 mėn.

LML mieloidinių blastų faze sirgusių pacientų, vartojusių 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės mediana buvo 8 mėn. Be ligos progresavimo išgyvento laikotarpio mediana buvo 4 mėn., bendro išgyvento laikotarpio mediana – 8 mėn. LML limfoidinių blastų faze sirgusių pacientų, vartojusių 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės mediana buvo 5 mėn. Be ligos progresavimo išgyvento laikotarpio mediana buvo 5 mėn., bendro išgyvento laikotarpio mediana – 11 mėn.

Ph+ ŪLL sirgusių pacientų, vartojusių 140 mg dozę kartą per parą, MaHR trukmės mediana buvo 5 mėn., ligai neprogresuojant išgyvento laikotarpio mediana – 4 mėn., o bendro išgyvento laikotarpio mediana – 7 mėn.

Vaikų populiacija

LML sergantys vaikai

Iš 130 pacientų, dalyvavusių 2 pediatriškuose tyrimuose (I fazės atvirame nerandomizuotame dozės diapazono nustatymo ir II fazės atvirame nerandomizuotame), 84 (visi dalyvavo II fazės tyrime) sirgo naujai diagnozuota LML LF, o 46 (17 dalyvavusių I fazės tyrime ir 29 dalyvavusiems II fazės tyrime) anksčiau buvo pasireiškęs atsparumas imatinibui arba jo netoleravimas. 97 iš 130 LML LF sirgusių vaikų vartojo SPRYCEL tablečių (60 mg/m² 1 kartą per parą; tiems, kurių kūno paviršaus plotas didelis, didžiausia dozė buvo 100 mg 1 kartą per parą). Gydomas tęstas tol, kol liga pradės progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo visiškas citogenetinis atsakas (CCyR), didysis citogenetinis atsakas (MCyR) ir didysis molekulinis atsakas (MMR). Veiksmingumo duomenys pateikiami 15 lentelėje.

15 lentelė. SPRYCEL veiksmingumas LML LF sergantiems vaikams. Kumuliaciniai atsako duomenys per laiką minimaliu stebėjimo laikotarpiu.

	3 mėn.	6 mėn.	12 mėn.	24 mėn.
CCyR				
(95% PI)				
Nauja diagnozė (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
Anksčiau vartoję (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% PI)				
Nauja diagnozė (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
Anksčiau vartoję (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% PI)				
Nauja diagnozė (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
Anksčiau vartoję (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 Naujai diagnozuota LML LF sirgę pacientai, kurie vartojo tablečių per burną II fazės pediatriinio tyrimo metu.

^b Atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą anksčiau patyrę LML LF sirgę pacientai, kurie vartojo tablečių per burną I fazės ir II fazės pediatriinių tyrimų metu.

I fazės pediatriinio tyrimo metu 17 LML LF sirgusių pacientų, anksčiau patyrusių atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, PFS mediana per bent 7 stebėjimo metus buvo 53,6 mėn., o OS dažnis – 82,4 %.

II fazės pediatriinio tyrimo duomenimis, apskaičiuotas 24 mėn. PFS dažnis 51 pacientui, sirgusiam naujai diagnozuota LML LF ir vartojusiam tablečių per burną, buvo 94 % (82,6-98,0), o 29 LML LF sirgusiems pacientams, anksčiau patyrusiems atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą – 81,7 % (61,4-92,0). Po 24 stebėjimo mėnesių naujai diagnozuota liga sirgusių pacientų OS buvo 100 %, o anksčiau patyrusių atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą – 96,6 %.

II fazės pediatriinio tyrimo metu vieno paciento, sirgusio naujai diagnozuota liga, ir dviejų pacientų, anksčiau patyrusių atsparumą imatinibui arba jo netoleravimą, liga progresavo į LML blastų fazę.

33 naujai diagnozuota LML LF sirgę vaikai vartojo 72 mg/m² SPRYCEL miltelių geriamajai suspensijai. Jų ekspozicija buvo 30 % mažesnė negu vartojant rekomenduojamą dozę (žr. 5.2 skyrių). Šiems pacientams CCyR po 12 mėn. buvo 87,9 % (95 % PI – nuo 71,8 iki 96,6), o MMR – 45,5 % (95 % PI – nuo 28,1 iki 63,6).

LML LF sirgusiems vaikams, kurie vartojo dazatinibą po imatinibo, gydymo pabaigoje rastos T315A, E255K ir F317L mutacijos, bet E255K ir F317L mutacijų buvo ir prieš pradedant gydyti. Naujai diagnozuota LML LF sirgusiems pacientams gydymo pabaigoje mutacijų nerasta.

ŪLL sergantys vaikai

SPRYCEL derinio su chemoterapija veiksmingumas vyresniems kaip 1 metų vaikams, sergantiems naujai diagnozuota Ph+ ŪLL, tirtas pagrindinio pediatriinio tyrimo metu.

Daugelio centrų, ankstesniais duomenimis kontroliuoto, II fazės tyrimo metu 106 vaikai, sirgę naujai diagnozuota Ph+ ŪLL (iš jų 104 Ph+ ŪLL buvo patvirtinta), iki 24 mėn. nepertraukiamai vartojo 60 mg/m² dazatinibo kartu taikant chemoterapiją. 82 pacientai gėrė vien dazatinibo tabletes, o 24

pavartojo bent vieną dazatinibo miltelių geriamajai suspensijai dozę (8 iš jų vartojo tik miltelius geriamajai suspensijai). Bazinės chemoterapijos schema buvo tokia kaip AIEOP-BFM ALL 2000 tyrimo metu (taikytas standartinis sudėtinės chemoterapijos protokolas). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 3 metų išgyvenimas be nustatytų įvykių (angl. 3-year event-free survival, EFS), kuris buvo 65,5% (55,5, 73,7).

Ištyrus Ig/TCR persitvarkymą, minimalios liekamosios ligos (angl. minimal residual disease, MRD) konsoliduojamosios chemoterapijos pabaigoje nerasta 71,7 % visų pacientų. Paėmus 85 pacientus, kurių Ig/TCR duomenis buvo galima įvertinti, jos nerasta 89,4 %. Tėkmės citometrijos būdu indukcijos ir konsoliduojamosios chemoterapijos pabaigoje MRD nerasta atitinkamai 66,0 % ir 84,0 % pacientų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dazatinibo farmakokinetika tirta 229 suaugusių sveikų asmenų ir 84 pacientų organizme.

Absorbcija

Paciento išgertas dazatinibas greitas rezorbuojamas, didžiausia koncentracija susidaro po 0,5-3 val. Geriant po 25-120 mg 2 kartus per parą, vidutinės ekspozicijos (AUC_T) padidėjimas būna maždaug proporcingas dozės padidimui. Bendras dazatinibo vidutinis terminalinis pusinis laikas pacientų organizme yra maždaug 5-6 val.

Tiriant sveikus asmenis, išgėrusius vieną 100 mg dazatinibo dozę 30 min. po riebaus valgio, nustatytas dazatinibo vidutinio AUC padidėjimas 14%. Išgėrus dazatinibo 30 min. po lieso valgio, vidutinis dazatinibo AUC buvo didesnis 21%. Šis maisto poveikis kliniškai reikšmingos įtakos vaistinio preparato ekspozicijai neturi. Dazatinibo ekspozicijos kintamumas yra didesnis nevalgius (variacijos koeficientas – 47%) nei pavalgį lengvai riebaus maisto (variacijos koeficientas – 39%) ir riebaus maisto (variacijos koeficientas – 32%).

Remiantis pacientų populiacijos farmakokinetine analize, buvo įvertinta, kad dazatinibo ekspozicijos kintamumas daugiausiai yra dėl biologinio prieinamumo tarp-atvejo kintamumo (variacijos koeficientas – 44%), ir mažiau, dėl biologinio prieinamumo kintamumo tarp atskirų individų, bei klirenso kintamumo tarp atskirų individų (variacijos koeficientai – atitinkamai yra 30% ir 32%). Nėra tikėtina, kad atsitiktinis tarp-atvejų ekspozicijos kintamumas daro poveikį kylančiai ekspozicijai, bei veiksmingumui ar saugumui.

Pasiskirstymas

Pacientų organizme dazatinibas turi didelį tariamąjį pasiskirstymo tūrį (2 505 litrai, variacijos koeficientas – 93 %), todėl tikėtina, kad jis ekstensyviai pasiskirsto už kraujagyslių ribų. Eksperimentų *in vitro* metu esant kliniškai reikšmingoms dazatinibo koncentracijoms, maždaug 96 % vaistinio preparato būdavo prisijungusio prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Žmogaus organizme dazatinibas ekstensyviai metabolizuojamas. Susidarant metabolitams dalyvauja daug fermentų. Sveikam žmogui išgėrus 100 mg [^{14}C] žymėtojo dazatinibo, nepakitusios vaistinio preparato molekulės lėmė 29% plazmoje cirkuliuojančio radioaktyvumo. Sprendžiant pagal koncentraciją plazmoje ir aktyvumą *in vitro*, dazatinibo metabolitai neturėtų reikšmingai įtakoti šio vaistinio preparato farmakologinių savybių. Pagrindinis dazatinibo metabolizmo fermentas yra CYP3A4.

Eliminacija

Vidutinis terminalinis dazatinibo pusinis periodas yra 3-5 val., vidutinis tariamasis per burną pavartoto dazatinibo klirensas – 363,8 l/val. (variacijos koeficientas – 81,3 %).

Daugiausia vaistinio preparato pašalinama su išmatomis, didžioji dalis – metabolitų pavidalo. Išgėrus vieną [^{14}C] žymėto dazatinibo dozę, maždaug 89% radioaktyvumo buvo pašalinta per 10 dienų

(šlapime rasta 4%, išmatose - 85%). Nepakitęs dazatinibas šlapime sudarė 0,1%, išmatose – 19%. Likusioji vaistinio preparato dozės dalis buvo pašalinta metabolitų pavidalo.

Kepenų ir inkstų funkcijos nepakankamumas

Kepenų nepakankamumo įtaka vienkartinės dazatinibo dozės farmakokinetikai tirta 8 vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems asmenims skiriant 50 mg dozę ir 5 sunkaus laipsnio kepenų nepakankamumu sergantiems asmenims skiriant 20 mg dozę (lyginant su atitinkama sveikų asmenų, vartojusių 70 mg dazatinibo dozę, grupe). Vidutinio laipsnio kepenų nepakankamumu sergančių asmenų dazatinibo C_{max} ir AUC vidurkiai, koreguoti pagal 70 mg dozę, buvo atitinkamai 47% ir 8% mažesni negu turinčių normalią kepenų funkciją. Sunkiu kepenų nepakankamumu sergančių asmenų dazatinibo C_{max} ir AUC vidurkiai, koreguoti pagal 70 mg dozę, buvo atitinkamai 43% ir 28% mažesni negu turinčių normalią kepenų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Per inkstus išskiriamas minimalus dazatinibo ir jo metabolitų kiekis.

Vaikų populiacija

Dazatinibo farmakokinetika vertinta 104 vaikų, sirgusių leukemija arba solidiniais navikais, organizme (72 vartojo tablečių ir 32 – miltelių geriamajai suspensijai).

Farmakokinetikos vaikų organizme tyrimo metu 21 LF LML ir 16 Ph+ ŪLL sirgusių pacientų nustatyta panaši pagal dozę normalizuota dazatinibo ekspozicija (C_{vid} , C_{min} ir C_{max}).

Miltelių geriamajai suspensijai ir referencinės tablečių farmacinės formos biologinio ekvivalentiškumo tyrimas, kuriame dalyvavo 77 suaugę pacientai, parodė, kad milteliai geriamajai suspensijai sukėlė 19 % mažesnę ekspoziciją negu referencinė tablečių farmacinė forma. Koncentracijos duomenys 32 vaikams, vartojusiems 72 mg/m² miltelių geriamajai suspensijai, buvo apibendrinti su tablečių duomenimis populiacinei farmakokinetikos (PFK) analizei, kuri parodė, kad 72 mg/m² miltelių geriamajai suspensijai dozė sukėlė maždaug 30 % mažesnę ekspoziciją (ji buvo apskaičiuota pagal laiko atžvilgiu suvienodintą koncentraciją pusiausvyros sąlygomis) negu 60 mg/m² tablečių dozė. Naudojant PFK modelį atliktas modeliavimas leidžia numatyti panašią ekspoziciją, kai milteliai geriamajai suspensijai dozuojami pagal kūno svorį (žr. 4.2 skyrių) ir kai vartojama 60 mg/m² tablečių dozė. Į šiuos duomenis būtina atsižvelgti keičiant miltelius geriamajai suspensijai tabletėmis arba atvirkščiai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dazatinibo ikiklinikinis saugumas vertintas remiantis daugelio tyrimų *in vitro* ir *in vivo* su pelėmis, žiurkėmis, beždžionėmis ir trušiais duomenimis.

Ryškiausias buvo toksinis poveikis virškinimo, hemopoezės ir limfoidinei sistemoms. Dėl toksinio poveikio virškinimo traktui teko riboti dozes žiurkėms ir pelėms, kurių žarnynas būdavo pažeidžiamas nuolat. Žiurkėms nustatyta nuo minimalių iki lengvų eritrocitų pokyčių ir kartu – kaulų čiulpų pokyčių. Panašių pokyčių rasta ir beždžionėms, bet rečiau. Toksinis poveikis žiurkių limfoidiniam audiniui pasireiškė jo kiekio limfmazgiuose, blužnyje ir užkrūčio liaukoje bei limfoidinių organų svorio sumažėjimu. Virškinimo, hemopoezės ir limfoidinės sistemos pokyčiai praeidavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą.

Beždžionių, kurioms šio vaistinio preparato duota iki 9 mėn., inkstų pokyčiai apsiribojo padidėjusia fonine mineralizacija. Su beždžionėmis atlikto ūminio vienos dozės per os toksiškumo tyrimo metu rasta odos kraujosruvų, tačiau su beždžionėmis ir žiurkėmis atliktų kartojamų dozių toksiškumo tyrimų metu jų nerasta. Žiurkėms dazatinibas slopino trombocitų agregaciją *in vitro* ir pailgino kutikulės kraujavimo trukmę *in vivo*, tačiau savaiminio kraujavimo nesukėlė.

Dazatinibo aktyvumas, nustatytas mėginiais su hERG ir Purkinje skaidulomis *in vitro*, rodo širdies skilvelių repoliarizacijos (QT intervalo) pailgėjimo galimybę. Vis dėlto vienos dozės tyrimas *in vivo*, atliktas telemetrijos metodu su sąmoningomis beždžionėmis, QT intervalo ar EKG bangų formos pokyčių neparodė.

Atliekant mėginius su bakterijų ląstelėmis (Ames testą) *in vitro*, dazatinibo mutageninio poveikio nenustatyta. Atliekant žiurkių mikrobranduolių tyrimą *in vivo*, nenustatyta genotoksinio poveikio. Dazatinibas sukėlė klastogeninį poveikį besidalijančioms kininio žiurkėno kiaušidžių (Chinese Hamster Ovary, CHO) ląstelėms *in vitro*.

Tyrimo metu dazatinibas neveikė įprasto žiurkių patinų ar patelių vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi, tačiau sukėlė embrionų žuvimą vartojant dozes, artimas žmogaus klinikinei ekspozicijai. Tiriant poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi nustatyta, kad dazatinibas panašiai sukelia embrionų žuvimą, žiurkių palikuonių svorio sumažėjimą, taip pat žiurkių ir triušių vaisių skeleto pokyčių. Šie poveikiai, kurie pasireiškė nuo dozių, nesukeliančių toksinio poveikio vaikingai patelei, rodo, kad dazatinibas yra selektyvus reprodukcinis toksinas nuo implantacijos iki organogenezės pabaigos.

Pelėms dazatinibas sukėlė imuninės sistemos funkcijos susilpnėjimą, kuris buvo susijęs su doze ir buvo veiksmingai koreguojamas ją sumažinant ir (arba) keičiant dozavimo režimą. Atliekant sugertų neutralių raudonų spindulių fototoksiškumo mėginį su pelių fibroblastais *in vitro*, nustatyta dazatinibo fototoksinio poveikio galimybė. Nustatyta, kad vienkartinė dazatinibo dozė per burną nesukelia fototoksinio poveikio plikoms pelių patelėms *in vivo*, kai pagal AUC apskaičiuota ekspozicija iki 3 kartų viršija susidarančią rekomenduojamą terapinę dozę vartojančiam žmogui.

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio tyrimo metu žiurkėms buvo duodama dazatinibo 0,3 mg/kg, 1 mg/kg arba 3 mg/kg paros dozėmis per burną. Didžiausios dozės sukelta ekspozicija plazmoje (AUC) iš esmės atitiko susidarančią rekomenduojamo diapazono (100–140 mg) pradinę paros dozę vartojančiam žmogui. Nustatytas statistškai reikšmingas bendras žvyninių ląstelių karcinomų, gimdos ir kaklelio papildomų padažnėjimas didelės dozės grupės patelėms bei prostatos adenomų - mažos dozės grupės patinams. Šių kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrimo radinių reikšmė žmonėms nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Karmeliozės natrio druska
Simetikono emulsija, į kurios sudėtį įeina:

simetikonas,
polietilenglikolio sorbitano tristearatas,
polietoksilato stearatas,
gliceridai,
metilceliuliozė,
ksantano lipai,
benzenkarboksirūgštis,
sorbo rūgštis,
sulfato rūgštis.

Vyno rūgštis

Bevandenis trinatrio citratas

Natrio benzoatas (E211)

Koloidinis hidrofobinis silicio dioksidas

Įvairių uogų skonio medžiaga (jos sudėtyje yra benzilo alkoholio ir sieros dioksido E220)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas buteliukas

3 metai.

Ištirpinus

Geriamoji suspensija yra stabili 60 dienų. Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Ištirpinus miltelius gautą geriamąją suspensiją, sumaišytą su pienu, jogurtu arba obuolių sultimis ar koše, galima laikyti 25 °C arba žemesnėje temperatūroje ne ilgiau kaip 1 val.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Ištirpintų miltelių laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

120 ml didelio tankio polietileno buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Buteliuke yra 33 g miltelių geriamajai suspensijai.

Pakuotės dydis – 1 buteliukas.

Be to, kiekvienoje pakuotėje yra į buteliuką įspaudžiamas mažo tankio polietileno adapteris (angl. *press-in bottle adapter*, PIBA) ir 12 ml geriamasis dozavimo švirkštas (jo korpusas pagamintas iš polipropileno, o stūmoklio kotelis – didelio tankio polietileno) užlydytame plastikiniame maišelyje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vaistininkas arba kitas kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas turi ištirpinti SPRYCEL miltelius geriamajai suspensijai, prieš duodamas juos pacientui. Milteliai geriamajai suspensijai – tai tirpinimui skirtas veikliosios ir pagalbinių medžiagų miltelių mišinys buteliuke. Ištirpinus buteliuke susidaro 99 ml geriamosios suspensijos, iš kurių 90 ml skirti vartojimui.

Tvarkant netyčia iš buteliuko išpiltus miltelius, rekomenduojama mūvėti lateksinėmis arba nitrilinėmis pirštinėmis, kad poveikio odai pavojus būtų mažesnis.

Miltelių geriamajai suspensijai tirpinimo instrukcija

SPRYCEL miltelius geriamajai suspensijai reikia ištirpinti kaip aprašyta žemiau.

Pastaba: jeigu reikia ištirpinti daugiau kaip vieno buteliuko turinį, tai vienu kartu tirpinkite tik vieno. Prieš tirpinimą nusioplaukite rankas. Šią procedūrą reikia atlikti ant švaraus paviršiaus.

1 etapas. Švelniai pastuksenkite kiekvieno buteliuko (jame yra 33 g SPRYCEL miltelių geriamajai suspensijai) dugną, kad milteliai pasidarytų birūs. Nuimkite vaikų sunkiai atidaromą uždorį ir folijos plombą. Įpylę į buteliuką 77 ml išgryninto vandens (visą iš karto), sandariai uždarykite jį uždoriu.

2 etapas. Tuoj pat apverskite ir stipriai pakratykite buteliuką bent 60 sek., kad susidarytų vienalytė suspensija. Jeigu matytųsi gniužulėlių, tai toliau kratykite buteliuką tol, kol jie išnyks. Tokiu būdu ištirpinus susidaro 90 ml (į organizmą patenkantis tūris) 10 mg/ml SPRYCEL geriamosios suspensijos.

3 etapas. Nuėmę uždorį, įkiškite į buteliuką įspaudžiamą adapterį (angl. press-in bottle adapter, PIBA) į jo kaklelį ir sandariai uždarykite buteliuką vaikų sunkiai atidaromu uždoriu.

4 etapas. Užrašykite ištirpinus miltelius gautos geriamosios suspensijos tinkamumo laiką buteliuko etiketėje (suspensija tinka vartoti 60 dienų po tirpinimo).

5 etapas. Išduokite pacientui arba jo globėjui buteliuką su įkištu PIBA, pakuotės lapelį ir geriamąją dozavimo švirkštą gamintojo dėžutėje. Priminkite pacientui arba jo globėjui, kad prieš kiekvieną vartojimą reikia stipriai suplakti buteliuko turinį.

Vartojimo instrukcija pacientui

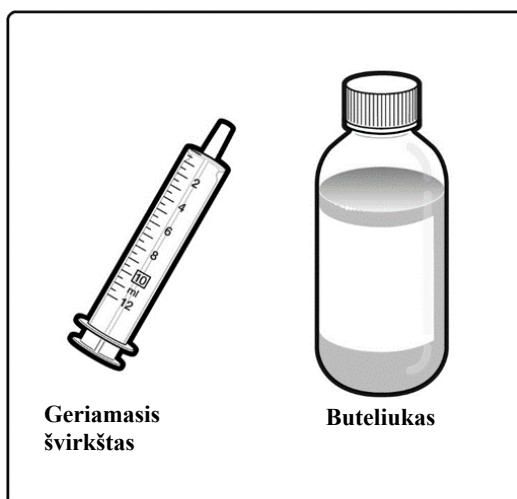
- SPRYCEL geriamoji suspensija vartojama nevalgius arba po valgio.
- Prieš kiekvieną vartojimą ir po jo nusiplaukite rankas.
- Paruoštą geriamąją suspensiją laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C). Neužšaldykite.
- Patikrinkite suminę paskirtą dozę ir apskaičiuokite kiek reikia mililitrų (ml).
- Jeigu reikia daugiau kaip 11 ml, tai visą kiekį padalinkite į 2 dozes kaip nurodyta 16 lentelėje.

16 lentelė. Geriamosios suspensijos tūrio, didesnio kaip 11 ml, padalijimas

Visa paskirta dozė (ml)	Pirmoji dozė (ml)	Antroji dozė (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Prieš ruošdami duoti pacientui SPRYCEL geriamosios suspensijos dozę, pasiruoškite šiuos daiktus:

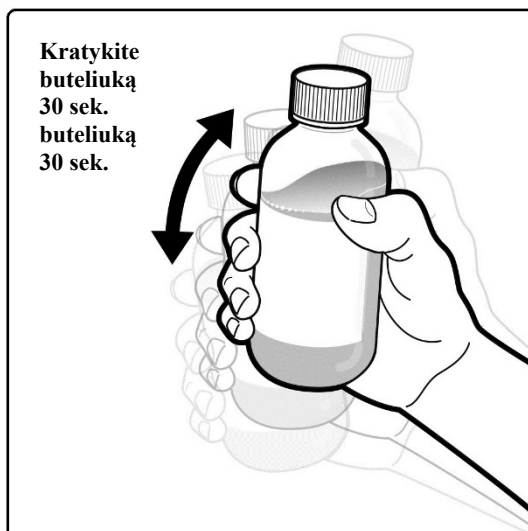
- popierinį rankšluostį,
- vieną SPRYCEL geriamosios suspensijos (ji nepermatoma, nuo baltos iki geltonos spalvos) buteliuką,
- 12 ml geriamąjį švirkštą, pateiktą su buteliuku,
- mažą indelį su vandeniu švirkštui praskalauti.



Kruopščiai paruoškite SPRYCEL geriamąją suspensiją, išmatuokite dozę ir užpildykite švirkštą:

1. Sumaišykite SPRYCEL geriamąją suspensiją uždaramame buteliuke, pakratydami jį 30 sekundžių.

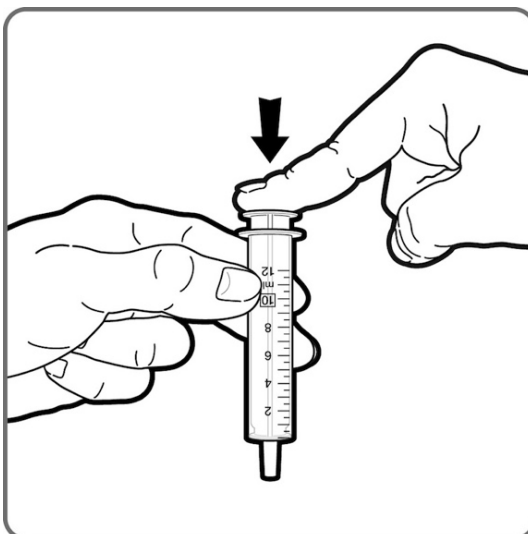
- Gerai suplakite prieš kiekvieną vartojimą.



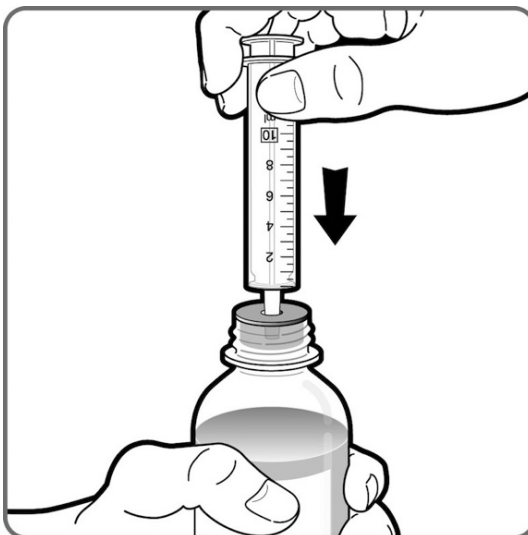
2. Nuimkite buteliuko uždorį. Patikrinkite, ar švirkšto uždėjimui skirtas adapteris tvirtai užspaustas ant buteliuko.



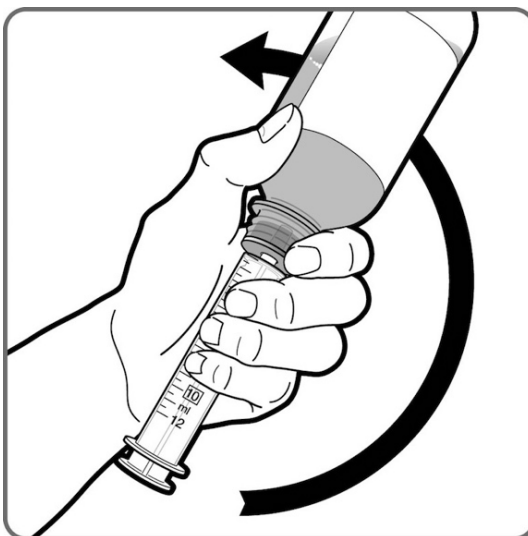
3. Prieš pradėdami pažiūrėkite į ant švirkšto šono sužymėtas padalas, kad žinotumėte kiek jį pripildyti. Neužmirškite, kad švirkštas sugraduotas ml. Suraskite žymą, kuri atitinka gydytojo paskirtą dozę. Prieš kiekvieną vartojimą patikrinkite, ar švirkšto stūmoklis nustumtas iki švirkšto korpuso dugno.



4. Laikydami buteliuką vertikaliai, tvirtai įkiškite švirkšto viršūnę į buteliuko adapterį.

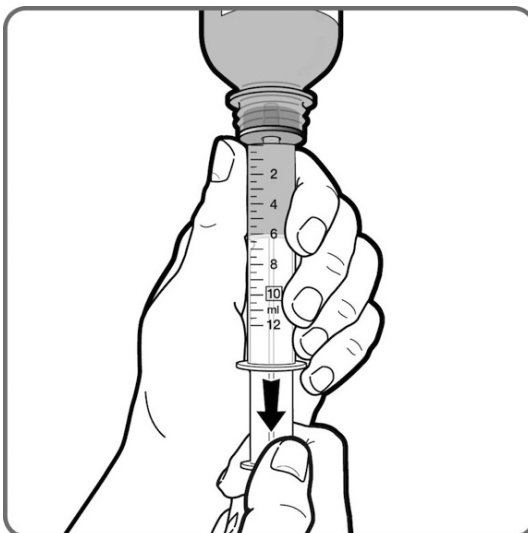


5. Laikydami švirkšto viršūnę tvirtai įkištą į buteliuką, apverskite jį kartu su švirkštu.

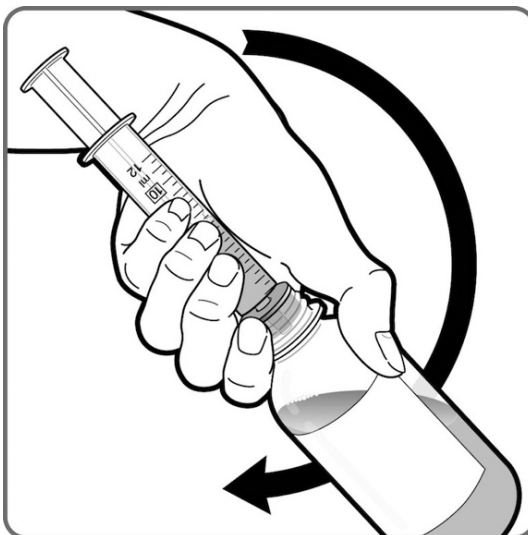


6. Lėtai ištraukite paskirtą SPRYCEL geriamosios suspensijos tūrį, traukdami švirkšto stūmoklį, kol jis pasieks paskirtos dozės žymą.

- Laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų (gali susidaryti vakuumas, traukiantis stūmoklį atgal į korpusą).
- Jei vieno buteliuko turinio visai paskirtai dozei neužtenka, tai panaudokite ir antrą buteliuką. Prieš vartojimą suplakite antro buteliuko turinį.



7. Laikydami švirkšto viršūnę tvirtai įkištą į buteliuką, dar kartą apverskite jį kartu su švirkštu.



8. Atsargiai (kad nenuspaustumėte stūmoklio) ištraukite švirkštą iš buteliuko.



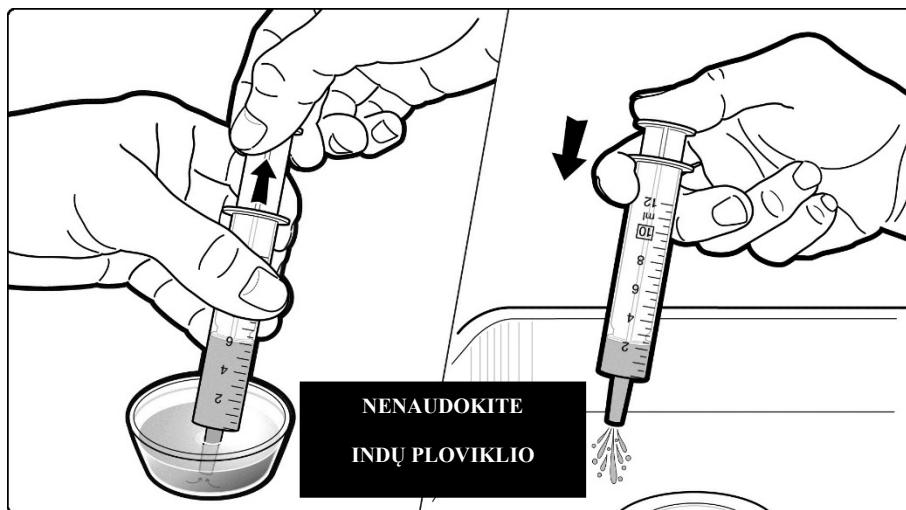
9. Įkiškite švirkšto viršūnę stovinčiam arba sėdinčiam pacientui į burną (tarp jos šono ir liežuvio). Lėtai stumkite stūmoklį žemyn, kol suleisite visą dozę.

- Patikrinkite, ar pacientas nurijo visą dozę.
- Jeigu vieno švirkšto turinio visai paskirtai dozei neužtenka, pakartokite 3-10 etapus.
- Vėl sandariai uždarykite buteliuką uždoriu. Laikykite vertikaliaje padėtyje.

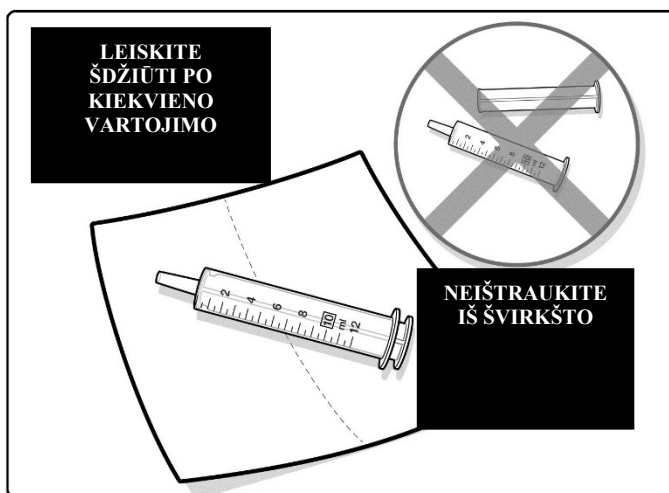


10. Po kiekvieno naudojimo nuplaukite vandeniu švirkšto išorę ir vidų bei leiskite išdžiūti prieš naudodami kitą dieną.

- **Neplaukite indaplovėje.**
- **Neardykite švirkšto, kad jo nepažeistumėte.**



11. Kaip išmesti nesuvalgtą vaistą, švirkštą ir buteliuką, žr. pakuotės lapelį (žr. 5 skyrių "Kaip laikyti SPRYCEL").



Paruoštą geriamąją suspensiją galima vartoti tik geriamuoju dozavimo švirkštu, kuris pateikiamas kiekvienoje pakuotėje. Išsamesnę vartojimo instrukciją perskaitykite pakuotės lapelyje.

Nesuvalgtą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/363/016

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. lapkričio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. liepos 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

SPRYCEL 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15 Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

▪ Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

▪ Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ
LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

SPRYCEL 20 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga: laktozės monohidratas.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės
60 x 1 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/363/004 - 56 plėvele dengtos tabletės (lizdinės plokštelės)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomosios lizdinės plokštelės)
EU/1/06/363/001 - 60 plėvele dengtų tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė
sprycel 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Išorinė dėžutė
2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Išorinė dėžutė
PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SPRYCEL 20 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

Kalendorinė pakuotė:

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ
LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

SPRYCEL 50 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga: laktozės monohidratas.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės
60 x 1 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/363/005 - 56 plėvele dengtos tabletės (lizdinės plokštelės)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomosios lizdinės plokštelės)
EU/1/06/363/002 - 60 plėvele dengtų tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė
sprycel 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Išorinė dėžutė
2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Išorinė dėžutė
PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SPRYCEL 50 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

Kalendorinė pakuotė:

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ
LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

SPRYCEL 70 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 70 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga: laktozės monohidratas.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės
60 x 1 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/363/006 - 56 plėvele dengtos tabletės (lizdinės plokštelės)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomosios lizdinės plokštelės)
EU/1/06/363/003 - 60 plėvele dengtų tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė
sprycel 70 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Išorinė dėžutė
2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Išorinė dėžutė
PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SPRYCEL 70 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

Kalendorinė pakuotė:

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ
LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

SPRYCEL 80 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga: laktozės monohidratas.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 x 1 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomosios lizdinės plokštelės)
EU/1/06/363/012 - 30 plėvele dengtų tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė
sprycel 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Išorinė dėžutė
2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Išorinė dėžutė
PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SPRYCEL 80 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ
LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

SPRYCEL 100 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga: laktozės monohidratas.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 x 1 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomosios lizdinės plokštelės)
EU/1/06/363/010 - 30 plėvele dengtų tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė
sprycel 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Išorinė dėžutė
2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Išorinė dėžutė
PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SPRYCEL 100 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ
LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

SPRYCEL 140 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 140 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga: laktozės monohidratas.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 x 1 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 plėvele dengtų tablečių (dalomosios lizdinės plokštelės)
EU/1/06/363/014 - 30 plėvele dengtų tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė
sprycel 140 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Išorinė dėžutė
2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Išorinė dėžutė
PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SPRYCEL 140 mg tabletės
dazatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SPRYCEL 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai
dazatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename geriamosios suspensijos buteliuke yra 990 mg dazatinibo (monohidrato pavidalo).
Ištirpinus viename buteliuke yra 99 ml geriamosios suspensijos. Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 10 mg dazatinibo (monohidrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sudėtyje yra sacharozės, natrio, natrio benzoato, benzenkarboksirūgšties, benzilo alkoholio ir sieros dioksido (E220).
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geriamai suspensijai

Išorinė dėžutė:

1 buteliukas su 33 g miltelių

1 buteliuko adapteris

1 geriamasis švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Ištirpinus vartoti per burną.
Prieš tirpinant, kaskart prieš vartojant reikia gerai suplakti buteliuką.
Naudokite geriamąjį švirkštą, kuris yra pakuotėje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Milteliai Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Ištirpinus: laikyti šaldytuve. Neužšaldykite. Per 60 dienų po ištirpinimo nesuvartotą suspensiją reikia išmesti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/363/016

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Išorinė dėžutė
sprycel 10 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Išorinė dėžutė
2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

Išorinė dėžutė

PC

SN

NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

SPRYCEL 20 mg plėvele dengtos tabletės
SPRYCEL 50 mg plėvele dengtos tabletės
SPRYCEL 70 mg plėvele dengtos tabletės
SPRYCEL 80 mg plėvele dengtos tabletės
SPRYCEL 100 mg plėvele dengtos tabletės
SPRYCEL 140 mg plėvele dengtos tabletės
dazatinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra SPRYCEL ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant SPRYCEL
3. Kaip vartoti SPRYCEL
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti SPRYCEL
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra SPRYCEL ir kam jis vartojamas

SPRYCEL sudėtyje yra veikliosios medžiagos dazatinibo. Šis vaistas vartojamas suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 1 metų amžiaus lėtinei mieloidinei leukemijai (LML) gydyti. Leukemija yra baltųjų kraujo ląstelių vėžys. Šios kraujo ląstelės paprastai padeda organizmui kovoti su infekcijomis. Susirgus lėtine mieloidine leukemija, baltosios kraujo ląstelės, kurios vadinamos granulocitais, pradeda nekontroliuojamai augti. SPRYCEL slopina šių leukeminių ląstelių augimą.

SPRYCEL taip pat vartojamas suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 1 metų amžiaus Filadelfijos chromosomai teigiamai (Ph+) ūminei limfoblastinei leukemijai (ŪLL) bei suaugusiųjų limfoidinių blastų lėtinei mieloidinei leukemijai gydyti, jei ankstesnis gydymas buvo neveiksmingas. Sergant ūmine limfoblastine leukemija, baltosios kraujo ląstelės, kurios vadinamos limfocitais, dauginasi per greitai ir gyvuoja per ilgai. SPRYCEL slopina šių leukeminių ląstelių augimą.

Jeigu Jums kiltų klausimų dėl SPRYCEL veikimo arba kodėl Jums reikia vartoti šį vaistą, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant SPRYCEL

SPRYCEL vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** dazatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei manote, kad esate alergiškas (alergiška), pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti SPRYCEL:

- jeigu vartojate **vaistus kraujui skystinti** (trombozės pavojui mažinti) (žr. „Kiti vaistai ir SPRYCEL“);
- jeigu Jums yra arba anksčiau buvo kepenų ar širdies sutrikimų;
- jeigu, vartojant SPRYCEL, **pasunkėja kvėpavimas, ima skaudėti krūtinę arba prasideda kosulys** – šie požymiai gali rodyti skysčių kaupimąsi plaučiuose ar krūtinės ąštoje (65 metų ir vyresniems pacientams jų gali pasireikšti dažniau) arba kraujagyslių, kuriomis kraujas teka į plaučius, pokyčius;
- jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu. Tai būtina, nes SPRYCEL gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.
- jei vartojant SPRYCEL Jums atsiranda kraujosrūvos, kraujavimas, karščiavimas, nuovargis ir sumišimas, kreipkitės į gydytoją. Tai gali būti pažeistų kraujagyslių požymis toks kaip trombozinė mikroangiopatija (TMA).

Gydytojas reguliariai tirs Jūsų sveikatos būklę, kad galėtų įsitikinti, ar SPRYCEL veikia kaip pageidaujama. Be to, vartojant SPRYCEL, Jums bus reguliariai atliekami kraujo tyrimai.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto jaunesniems kaip 1 metų vaikams. SPRYCEL vartojimo šios amžiaus grupės pacientams patirties yra mažai. SPRYCEL vartojančių vaikų kaulų augimas ir vystymasis atidžiai stebimi.

Kiti vaistai ir SPRYCEL

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui**.

Daugiausia SPRYCEL veikliosios medžiagos iš organizmo pašalina kepenys. Tam tikri vaistai, vartojami kartu, gali trikdyti SPRYCEL veikimą.

Kartu su SPRYCEL negalima vartoti šių vaistų:

- **vaistų nuo grybelio** - ketokonazolo, itraconazolo;
- **antibiotikų** - eritromicino, klaritromicino, telitromicino;
- **vaisto nuo virusų** infekcijos - ritonaviro;
- **vaistų nuo epilepsijos** - fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio;
- **vaisto nuo tuberkuliozės** - rifampicino;
- **skrandžio rūgšties išskyrimą slopinančių vaistų** - famotidino, omeprazolo;
- jonažolės - augalinio nereceptinio preparato nuo **depresijos** ir kitų sutrikimų (taip pat ji vadinama *Hypericum perforatum*).

Skrandžio rūgštį neutralizuojančių vaistų (pvz., aliuminio hidroksido, magnio hidroksido) **negalima vartoti likus mažiau kaip 2 valandoms iki SPRYCEL ir 2 val. po jo.**

Jeigu vartojate vaistų **kraujui skystinti** (trombozės pavojui mažinti), apie tai **pasakykite gydytojui**.

SPRYCEL vartojimas su maistu ir gėrimais

SPRYCEL negalima vartoti kartu su greipfrutais ar jų sultimis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, **apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui**.

Nėštumo laikotarpiu SPRYCEL vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie galimus pavojus, kylančius vartojant SPRYCEL nėštumo laikotarpiu, Jums papasakos gydytojas. SPRYCEL vartojantiems vyrams ir moterims rekomenduojama naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui. SPRYCEL vartojimo laikotarpiui žindymą reikia nutraukti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pasireiškia vaisto šalutinis poveikis, dėl kurio svaigsta galva arba neryškiai matote, vairuoti ar valdyti mechanizmus reikia ypač atsargiai.

SPRYCEL sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti SPRYCEL

SPRYCEL gali skirti tik gydytojas, turintis leukemijos gydymo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. SPRYCEL yra skirtas suaugusiems pacientams ir vaikams nuo 1 metų amžiaus.

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiems pacientams, sergantiems lėtinės fazės LML, yra 100 mg 1 kartą per parą.

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiems pacientams, kai yra LML akceleracijos fazė ar blastų krizė arba Ph+ ŪLL – 140 mg 1 kartą per parą.

Vaikams, sergantiems lėtinės fazės LML arba Ph+ ŪLL, dozuojama pagal kūno svorį.

SPRYCEL (tabletės arba milteliai geriamajai suspensijai) duodamas per burną 1 kartą per parą. Mažiau kaip 10 kg sergantiems pacientams SPRYCEL tabletės nerekomenduojamos, jiems skiriama miltelių geriamajai suspensijai. Milteliai geriamajai suspensijai turi būti skiriami mažiau kaip 10 kg sveriantiems arba tablečių negalintiems praryti pacientams. Dozė gali kisti, kai pereinama nuo vienos farmacinės formos į kitą (t.y. nuo tablečių į miltelius geriamajai suspensijai), taigi Jūs patys negalite pereiti nuo vienos formos prie kitos.

Tinkamą farmacinę formą ir dozę parinks gydytojas, atsižvelgdamas į kūno svorį, šalutinį poveikį ir reakciją į gydymą. SPRYCEL pradinė dozė vaikams nustatoma pagal kūno svorį kaip nurodyta žemiau:

Kūno svoris (kg)^a	(mg)Paros dozė
Nuo 10 iki < 20 kg	40 mg
Nuo 20 iki < 30 kg	60 mg
Nuo 30 iki < 45 kg	70 mg
≥ 45 kg	100 mg

^a Tabletės nerekomenduojamos pacientams, sveriantiems mažiau kaip 10 kg (jiems reikia skirti miltelių geriamajai suspensijai)

SPRYCEL dozavimo jaunesniems kaip 1 metų vaikams rekomendacijų nėra.

Priklausomai nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguos į gydymą, gydytojas gali rekomenduoti vartoti didesnę dozę, mažesnę dozę ar net laikinai nutraukti gydymą. Didesnėms ar mažesnėms dozėms sudaryti gali tekti vartoti kelių skirtingų stiprumų tabletes.

Šios tabletės gali būti tiekiamos pakuotėse, kuriose yra kalendorinių lizdinių plokštelių. Tai lizdinės plokštelės, kuriose nurodytos savaitės dienos. Kurį tabletę vartoti kitą kartą pagal Jums parinktą gydymo schemą, rodo rodyklės.

Kaip vartoti SPRYCEL

Tabletes gerkite kasdien tuo pačiu laiku. Tabletes nurykite nepažeistas. Jų negalima traiškyti, pjaustyti ar kramtyti. Negerkite susmulkintų tablečių. Jūs negalite būti tikri, kad gausite reikiamą dozę,

jei tabletę traiškysite, pjaustysite ar kramtysite. SPRYCEL tabletes galima gerti valgant arba kitu laiku.

Specialios atsargumo priemonės dirbant su SPRYCEL

SPRYCEL tabletė neturėtų subyrėti, tačiau jei taip atsitiktų, tai su SPRYCEL dirbantiems žmonėms (išskyrus pacientą) reikia mūvėti pirštines.

Kiek laiko vartoti SPRYCEL

SPRYCEL gerkite tol, kol gydytojas nurodys šio vaisto vartojimą baigti. SPRYCEL būtinai vartokite tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę SPRYCEL dozę?

Netyčia išgėrę per daug tablečių, apie tai **nedelsdami** pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti jo pagalbos.

Pamiršus pavartoti SPRYCEL

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę gerkite jai skirtu laiku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkų šalutinį poveikį gali rodyti:

- krūtinės skausmas, kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, alpimas;
- **kraujavimas ar kraujosruvos dėl neaiškios priežasties** (nesusižeidus);
- kraujas vėmaluose, išmatose ar šlapime, arba juodos išmatos;
- **infekcijos požymiai**, pvz., karščiavimas arba didelis šaltkrėtis;
- karščiavimas, burnos ertmės arba gerklės skausmas, odos ir (arba) gleivinės pūslės arba lupimasis.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pajustumėte ar pastebėtumėte kurį nors iš šių sutrikimų.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10)

- **Infekcijos** (sukeltos bakterijų, virusų arba grybelių).
- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** dusulys.
- Virškinimo sutrikimai: viduriavimas, pykinimas ar vėmimas.
- Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai: odos išbėrimas, karščiavimas, patinimai veido, plaštakų ir pėdų srityje, galvos skausmas, nuovargis ar silpnumas, kraujavimas.
- **Skausmas:** raumenų skausmas (gydymo metu arba jį nutraukus), pilvo skausmas.
- Tyrimai gali rodyti mažą trombocitų skaičių (trombopeniją), mažą baltųjų kraujo ląstelių skaičių (neutropeniją), mažakraujystę, skysčių susikaupimą netoli plaučių.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10)

- **Infekcijos:** plaučių uždegimas, pūslelinės viruso infekcija (įskaitant citomegalo viruso (CMV) infekciją), viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sunki kraujo ir audinių infekcija (buvo ir nedažnų mirties atvejų).
- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** širdies plakimas, nereguliarūs širdies susitraukimai, stazinis širdies nepakankamumas, širdies raumens susilpnėjimas, aukštas kraujospūdis, padidėjęs kraujospūdis plaučiuose, kosulys.
- **Virškinimo sutrikimai:** apetito sutrikimai, skonio sutrikimai, vidurių pūtimas, storosios žarnos uždegimas, vidurių užkietėjimas, rėmuo, opelės burnoje, svorio priaugis, svorio sumažėjimas, skrandžio uždegimas.
- **Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai:** odos dilgčiojimas, niežulys, sausa oda, spuogai, odos uždegimas, nuolatinis triukšmas ausyse, plaukų slinkimas, padidėjęs prakaitavimas, regėjimo sutrikimai (neryškus regėjimas, sutrikęs regėjimas), sausos akys,

kraujosruvos, depresija, nemiga, paraudimas priplūdus kraujo, galvos svaigimas, mėlynės, apetito stoka, mieguistumas, išplitęs patinimas.

- **Skausmas:** sąnarių skausmas, raumenų silpnumas, krūtinės skausmas, skausmas plaštakų ir pėdų srityje, šaltkrėtis, raumenų ir sąnarių stingulys, raumenų spazmas.
- **Tyrimai gali rodyti** širdies ir (ar) plaučių srityje susikaupusį skystį, sutrikusį širdies ritmą, su baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimu susijusį karščiavimą, kraujavimą virškinimo trakte, padidėjusį šlapimo rūgšties kiekį kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100)

- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** širdies smūgis (buvo ir mirties atvejų), širdies maišelio uždegimas (perikarditas), nereguliarus širdies ritmas, krūtinės skausmas dėl nepakankamos širdies kraujotakos (krūtinės angina), žemas kraujospūdis, kvėpavimo takų susiaurėjimas, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ir ištikti astmos priepuolis, padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijose (kraujagyslėse).
- **Virškinimo sutrikimai:** kasos uždegimas, pepsinė opa, stemplės uždegimas, pilvo pūtimas, išeinamosios angos odos įplyšimas, pasunkėjęs rijimas, tulžies pūslės uždegimas, tulžies latako užsikimšimas, refluksas iš skrandžio į stemplę (kai skrandžio rūgštis ir kitoks turinys kyla į gerklę).
- **Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai:** alerginė reakcija, dėl kurios atsiranda skausmingų paraudusių mazgų odoje (mazginė eritema), nerimas, sumišimas, nuotaikos pokyčiai, sumažėjęs lytinis potraukis, alpimas, drebulys, akies uždegimas, dėl kurio atsiranda paraudimas ar skausmas, odos liga, pasireiškianti skausmingomis raudonomis dėmėmis su aiškiomis ribomis, staiga prasidedančiu karščiavimu ir padidėjusiu baltųjų kraujo ląstelių kiekiu (neutrofilinė dermatozė), klausos netekimas, padidėjęs jautrumas šviesai, sutrikusi rega, padidėjęs ašarojimas, pakitusi odos spalva, poodinio riebalinio audinio uždegimas, odos opa, odos pūslės, nagų sutrikimai, plaukų sutrikimai, plaštakų ir pėdų sutrikimai, inkstų nepakankamumas, dažnas šlapinimasis, vyrų krūtų padidėjimas, sutrikusios mėnesinės, bendras silpnumas ir diskomfortas, susilpnėjusi skydliaukės funkcija, sutrikusi pusiausvyra einant, osteonekrozė (sumažėjusios kaulų kraujotakos liga, dėl kurios gali sumažėti kaulinio audinio kiekis, kaulas gali žūti), sąnarių uždegimas (artritas) ir bet kurios kūno dalies odos patinimas.
- **Skausmas:** venos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti paraudimas, skausmingumas ir patinimas, sausgyslės uždegimas.
- **Galvos smegenys:** atminties praradimas.
- **Tyrimai gali rodyti** kraujo pokyčių ir galimą inkstų funkcijos sutrikimą dėl iš žūvančio naviko atsipalaidavusių medžiagų (naviko žuvimo sindromą), mažą albumino kiekį kraujyje, mažą limfocitų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) kiekį kraujyje, padidėjusį cholesterolio kiekį kraujyje, padidėjusius limfmazgius, kraujavimą į galvos smegenis, nereguliarų širdies elektrinį aktyvumą, padidėjusią širdį, kepenų uždegimą, baltymą šlapime, padidėjusį kreatino fosfokinazės (fermento, kurio daugiausia randama širdyje, galvos smegenyse ir skeleto raumenyse) kiekį, padidėjusį troponino (fermento, kurio daugiausia randama širdies ir skeleto raumenyse) kiekį ir padidėjusį gama glutamiltransferazės (fermento, kurio daugiausia randama kepenyse) kiekį, atsiradusį pieno išvaizdos skystį aplink plaučius (chilotoraksas).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1000)

- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** padidėjęs širdies dešinysis skilvelis, širdies raumens uždegimas ir būklės dėl sutrikusios širdies raumens kraujotakos (ūminis koronarinis sindromas), širdies sustojimas (ji nustoja pumpuoti kraują), išeminė širdies arterijų liga, širdies ir plaučių dangalų uždegimas, kraujo krešuliai, kraujo krešuliai plaučiuose.
- **Virškinimo sutrikimai:** gyvybiškai svarbių maisto medžiagų (pvz., baltymų) netekimas iš virškinimo trakto, žarnų užsikimšimas, išangės fistulė (nenormalus kanalas, kuris jungia išangę su greta jos esančia oda), sutrikusi inkstų funkcija, diabetas.
- **Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai:** traukuliai, regos nervo uždegimas, dėl kurio galima visiškai ar iš dalies apakti, mėlynos-purpurinės dėmės odoje, nenormaliai stipri skydliaukės funkcija, skydliaukės uždegimas, ataksija (sutrikusi judesių koordinacija), pasunkėjęs ėjimas, persileidimas, odos kraujagyslių uždegimas, odos fibrozė (randėjimas).
- **Galvos smegenys:** insultas, laikinas neurologinių sutrikimų epizodas dėl sutrikusios smegenų kraujotakos, veidinio nervo paralyžius, demencija (silpnaprotystė).

- **Imuninė sistema:** stipriai išreikšta alerginė reakcija.
- **Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:** sąnarius sudarančių apvalių kaulų galų (epifizų) vėlyvas susiliejimas; sulėtėjęs arba vėlyvas augimas.

Kitas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (jo negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis):

- Plaučių uždegimas.
- Kraujavimas iš skrandžio ar žarnų (pastarasis gali būti mirtinas).
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija).
- Reakcija, pasireiškusi karščiavimu, odos pūslėmis ir gleivinės išopėjimu.
- Inkstų liga pasireiškianti simptomais, įskaitant edemą, ir nenormalūs laboratoriniai tyrimų rezultatai, tokie kaip baltymas šlapime ir žemas baltymų kiekis kraujyje.
- Kraujagyslių pažeidimas žinomas kaip trombozinė mikroangiopatija (TMA), įskaitant sumažėjusi raudonųjų kraujo ląstelių skaičių, sumažėjusį trombocitų kiekį ir krešulių susidarymą.

Jums vartojant šį vaistą gydytojas stebės, ar nepasireiškė kai kurių aukščiau išvardytų šalutinių poveikių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite **gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti SPRYCEL

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės, lizdinės plokštelės ar dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

SPRYCEL sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dazatinibas. Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg arba 140 mg dazatinibo (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - *tabletės šerdyje:* laktozės monohidratas (žr. 2 skyriaus poskirį „SPRYCEL sudėtyje yra laktozės“), mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio, hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas;
 - *plėvelėje:* hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis 400.

SPRYCEL išvaizda ir kiekis pakuotėje

SPRYCEL 20 mg plėvele dengta tabletė yra balta arba balkšva, abipus išgaubta, apvali. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS“, kitoje - „527“.

SPRYCEL 50 mg plėvele dengta tabletė yra balta arba balkšva, abipus išgaubta, ovali. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS“, kitoje - „528“.

SPRYCEL 70 mg plėvele dengta tabletė yra balta arba balkšva, abipus išgaubta, apvali. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS“, kitoje - „524“.

SPRYCEL 80 mg plėvele dengta tabletė yra balta arba balkšva, abipus išgaubta, trikampė. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS 80“, kitoje - „855“.

SPRYCEL 100 mg plėvele dengta tabletė yra balta arba balkšva, abipus išgaubta, ovali. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS 100“, kitoje - „852“.

SPRYCEL 140 mg plėvele dengta tabletė yra balta arba balkšva, abipus išgaubta, apvali. Vienoje pusėje yra įspaudas „BMS 140“, kitoje - „857“.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg ir 70 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos dėžutėse, kuriose yra 56 plėvele dengtos tabletės, supakuotos į 4 kalendorines lizdines plokšteles (po 14 plėvele dengtų tablečių kiekvienoje) ir dėžutėse, kuriose yra 60 x 1 plėvele dengtų tablečių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse. Be to, jos tiekiamos buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu po 60 plėvele dengtų tablečių. Dėžutėje yra vienas buteliukas.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg ir 140 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos dėžutėse, kuriose yra 30 x 1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse. Be to, jos tiekiamos buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu po 30 plėvele dengtų tablečių. Dėžutėje yra vienas buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.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

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.emea.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

SPRYCEL 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai dazatinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra SPRYCEL ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant SPRYCEL
3. Kaip vartoti SPRYCEL
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti SPRYCEL
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra SPRYCEL ir kam jis vartojamas

SPRYCEL sudėtyje yra veikliosios medžiagos dazatinibo. Šis vaistas vartojamas suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 1 metų amžiaus lėtinei mieloidinei leukemijai (LML) ir Filadelfijos chromosomai teigiamai (Ph+) ūminei limfoblastinei leukemijai (ÜLL) gydyti. Leukemija yra baltųjų kraujo ląstelių vėžys. Šios kraujo ląstelės paprastai padeda organizmui kovoti su infekcijomis. Susirgus lėtine mieloidine leukemija, baltosios kraujo ląstelės, kurios vadinamos granulocitais, pradeda nekontroliuojamai augti. SPRYCEL slopina šių leukeminių ląstelių augimą.

Jeigu Jums kiltų klausimų dėl SPRYCEL veikimo arba kodėl Jums reikia vartoti šį vaistą, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant SPRYCEL

SPRYCEL vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** dazatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei manote, kad Jūsų vaikas alergiškas, pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti SPRYCEL:

- jeigu vartojate **vaistus kraujui skystinti** (trombozės pavojui mažinti) (žr. „Kiti vaistai ir SPRYCEL“);
- jeigu Jums yra arba anksčiau buvo kepenų ar širdies sutrikimų;
- jeigu, vartojant SPRYCEL, **pasunkėja kvėpavimas, ima skaudėti krūtinę arba prasideda kosulys** – šie požymiai gali rodyti skysčių kaupimąsi plaučiuose ar krūtinės ląstoje (65 metų ir vyresniems pacientams jų gali pasireikšti dažniau) arba kraujagyslių, kuriomis kraujas teka į plaučius, pokyčius;

- jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu. Tai būtina, nes SPRYCEL gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.
- jei vartojant SPRYCEL Jums atsiranda kraujosrūvos, kraujavimas, karščiavimas, nuovargis ir sumišimas, kreipkitės į gydytoją. Tai gali būti pažeistų kraujagyslių požymis toks kaip trombozinė mikroangiopatija (TMA).

Gydytojas reguliariai tirs Jūsų sveikatos būklę, kad galėtų įsitikinti, ar SPRYCEL veikia kaip pageidaujama. Be to, vartojant SPRYCEL, Jūsų vaikui bus reguliariai atliekami kraujo tyrimai.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto jaunesniems kaip 1 metų vaikams.

SPRYCEL vartojančių vaikų kaulų augimas ir vystymasis atidžiai stebimi.

Kiti vaistai ir SPRYCEL

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui**.

Daugiausia SPRYCEL veikliosios medžiagos iš organizmo pašalina kepenys. Tam tikri vaistai, vartojami kartu, gali trikdyti SPRYCEL veikimą.

Kartu su SPRYCEL negalima vartoti šių vaistų:

- **vaistų nuo grybelio** - ketokonazolo, itrakonazolo;
- **antibiotikų** - eritromicino, klaritromicino, telitromicino;
- **vaisto nuo virusų** infekcijos - ritonaviro;
- **vaistų nuo epilepsijos** - fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio;
- **vaisto nuo tuberkuliozės** - rifampicino;
- **skrandžio rūgšties išskyrimą slopinančių vaistų** - famotidino, omeprazolo;
- jonažolės - augalinio nereceptinio preparato nuo **depresijos** ir kitų sutrikimų (taip pat ji vadinama *Hypericum perforatum*).

Skrandžio rūgšties neutralizuojančių vaistų (pvz., aliuminio hidroksido, magnio hidroksido) **negalima vartoti likus mažiau kaip 2 valandoms iki SPRYCEL ir 2 val. po jo.**

Jeigu vartojate vaistų **kraujui skystinti** (trombozės pavojui mažinti), apie tai **pasakykite gydytojui**.

SPRYCEL vartojimas su maistu ir gėrimais

SPRYCEL negalima vartoti kartu su greipfrutais ar jų sultimis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, **apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui**.

Nėštumo laikotarpiu SPRYCEL vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie galimus pavojus, kylančius vartojant SPRYCEL nėštumo laikotarpiu, Jums papasakos gydytojas. SPRYCEL vartojantiems vyrams ir moterims rekomenduojama naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui. SPRYCEL vartojimo laikotarpiui žindymą reikia nutraukti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pasireiškia vaisto šalutinis poveikis, dėl kurio svaigsta galva arba neryškiai matote, vairuoti ar valdyti mechanizmus reikia ypač atsargiai.

SPRYCEL sudėtyje yra sacharozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

1 ml geriamosios suspensijos yra maždaug 0,29 g sacharozės. Į tai būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Gali būti kenksmingas dantims.

SPRYCEL sudėtyje yra natrio

1 ml SPRYCEL geriamosios suspensijos yra 2,1 mg natrio, kuris sudaro valgomosios druskos pagrindą. Didžiausioje geriamosios suspensijos paros dozėje (16 ml) yra 1,7 % didžiausio PSO rekomenduojamo per parą suvartotino natrio kiekio suaugusiajam (2 g).

SPRYCEL sudėtyje yra benzenkarboksirūgšties ir natrio benzoato

Kiekviename ml SPRYCEL geriamosios suspensijos yra 0,25 mg benzenkarboksirūgšties ir 0,25 mg natrio benzoato.

Benzenkarboksirūgštis ir benzoato druskos gali padidinti naujagimių (iki 4 savaičių amžiaus) gelta (odos ir akių pageltimą).

SPRYCEL sudėtyje yra benzilo alkoholio

1 ml SPRYCEL geriamosios suspensijos yra 0,017 mg benzilo alkoholio.

Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Nėštumo laikotarpiu SPRYCEL vartoti nerekomenduojama. Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku. Tai svarbu dėl to, kad organizme gali susikaupti didelis benzilo alkoholio kiekis, kuris sukelti šalutinį poveikį, vadinamą metaboline acidoze.

Jeigu Jūsų kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi, pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku. Tai svarbu dėl to, kad organizme gali susikaupti didelis benzilo alkoholio kiekis, kuris sukelti šalutinį poveikį, vadinamą metaboline acidoze.

SPRYCEL sudėtyje yra sieros dioksido (E220)

Jis retai gali sukelti stipriai išreikštų padidėjusio jautrumo reakcijų ir bronchų spazmą.

3. Kaip vartoti SPRYCEL

SPRYCEL gali skirti tik gydytojas, turintis leukemijos gydymo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

SPRYCEL geriamoji suspensija vartojama 1 kartą per parą. Tinkamą dozę parinks gydytojas, atsižvelgdamas į kūno svorį. SPRYCEL pradinė dozė nustatoma pagal kūno svorį kaip nurodyta žemiau:

Kūno svoris (kg)	Paros dozė ml (mg)
Nuo 5 iki < 10 kg	4 ml (40 mg)
Nuo 10 iki < 20 kg	6 ml (60 mg)
Nuo 20 iki < 30 kg	9 ml (90 mg)
Nuo 30 iki < 45 kg	10,5 ml (105 mg)
≥ 45 kg	12 ml (120 mg)

Be to, gaminamos SPRYCEL tabletės, skirtos suaugusiesiems ir vaikams nuo 1 metų amžiaus, sveriantiems daugiau kaip 10 kg. Milteliai geriamai suspensijai turi būti skiriami mažiau kaip 10 kg sveriantiems arba tablečių negalintiems praryti pacientams. Dozė gali kisti, kai pereinama nuo vienos farmacinės formos į kitą (t.y. nuo tablečių į miltelius geriamai suspensijai), taigi Jūs patys negalite pereiti nuo vienos formos prie kitos. Tinkamą farmacinę formą ir dozę parinks gydytojas, atsižvelgdamas į kūno svorį, šalutinį poveikį ir reakciją į gydymą.

SPRYCEL dozavimo jaunesniems kaip 1 metų vaikams rekomendacijų nėra.

Priklausomai nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguos į gydymą, gydytojas gali rekomenduoti vartoti didesnę dozę ar mažesnę dozę arba net laikinai nutraukti gydymą.

Kaip vartoti SPRYCEL

Vaistinininkas arba kitas kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, prieš išduodamas Jums SPRYCEL miltelius geriamajai suspensijai, juos ištirpins (t.y. sumaišys su skysčiu, kad susidarytų SPRYCEL geriamoji suspensija).

SPRYCEL gerkite kasdien tuo pačiu laiku. SPRYCEL galima gerti valgant arba kitu laiku. SPRYCEL geriamąją suspensiją galima sumaišyti su pienu, jogurtu, obuolių sultimis ar koše.

Kaip išgerti SPRYCEL geriamosios suspensijos dozę, žr. Vartojimo instrukcijoje pacientui, kuri pateikiama šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Specialios atsargumo priemonės dirbant su SPRYCEL

Visi žmonės, išskyrus pacientą, dirbdami su SPRYCEL turi mūvėti pirštines.

Nėščios ir žindančios moterys turi vengti kontakto su SPRYCEL milteliais geriamajai suspensijai.

Kiek laiko vartoti SPRYCEL

SPRYCEL gerkite tol, kol gydytojas nurodys šio vaisto vartojimą baigti. SPRYCEL būtinai vartokite tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę SPRYCEL dozę?

Netyčia išgėrę per didelę SPRYCEL dozę, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti jo pagalbos.

Pamiršus pavartoti SPRYCEL

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę gerkite jai skirtu laiku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistinininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkų šalutinį poveikį gali rodyti:

- krūtinės skausmas, kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, alpimas;
- **kraujavimas ar kraujosruvos dėl neaiškios priežasties** (nesusižeidus);
- kraujas vėmaluose, išmatose ar šlapime, arba juodos išmatos;
- **infekcijos požymiai**, pvz., karščiavimas arba didelis šaltkrėtis;
- karščiavimas, burnos ertmės arba gerklės skausmas, odos ir (arba) gleivinės pūslės arba lupimasis.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pajustumėte ar pastebėtumėte kurį nors iš šių sutrikimų.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10)

- **Infekcijos** (sukeltos bakterijų, virusų arba grybelių).
- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** dusulys.
- **Virškinimo sutrikimai:** viduriavimas, pykinimas ar vėmimas.
- **Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai:** odos išbėrimas, karščiavimas, patinimai veido, plaštakų ir pėdų srityje, galvos skausmas, nuovargis ar silpnumas, kraujavimas.
- **Skausmas:** raumenų skausmas (gydymo metu arba jį nutraukus), pilvo skausmas.
- **Tyrimai gali rodyti** mažą trombocitų skaičių (trombopeniją), mažą baltųjų kraujo ląstelių skaičių (neutropeniją), mažakraujystę, skysčių susikaupimą netoli plaučių.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10)

- **Infekcijos:** plaučių uždegimas, pūslelinės viruso infekcija (įskaitant citomegalo viruso (CMV) infekciją), viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sunki kraujo ir audinių infekcija (buvo ir nedažnų mirties atvejų).

- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** širdies plakimas, nereguliarūs širdies susitraukimai, stazinis širdies nepakankamumas, širdies raumens susilpnėjimas, aukštas kraujospūdis, padidėjęs kraujospūdis plaučiuose, kosulys.
- **Virškinimo sutrikimai:** apetito sutrikimai, skonio sutrikimai, vidurių pūtimas, storosios žarnos uždegimas, vidurių užkietėjimas, rėmuo, opelės burnoje, svorio prieaugis, svorio sumažėjimas, skrandžio uždegimas.
- **Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai:** odos dilgčiojimas, niežulys, sausa oda, spuogai, odos uždegimas, nuolatinis triukšmas ausyse, plaukų slinkimas, padidėjęs prakaitavimas, regėjimo sutrikimai (neryškus regėjimas, sutrikęs regėjimas), sausos akys, kraujosruvos, depresija, nemiga, paraudimas priplūdus kraujo, galvos svaigimas, mėlynės, apetito stoka, mieguistumas, išplitęs patinimas.
- **Skausmas:** sąnarių skausmas, raumenų silpnumas, krūtinės skausmas, skausmas plaštakų ir pėdų srityje, šaltkrėtis, raumenų ir sąnarių stingulys, raumenų spazmas.
- **Tyrimai gali rodyti** širdies ir (ar) plaučių srityje susikaupusį skystį, sutrikusį širdies ritmą, su baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimu susijusį karščiavimą, kraujavimą virškinimo trakte, padidėjusį šlapimo rūgšties kiekį kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100)

- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** širdies smūgis (buvo ir mirties atvejų), širdies maišelio uždegimas (perikarditas), nereguliarus širdies ritmas, krūtinės skausmas dėl nepakankamos širdies kraujotakos (krūtinės angina), žemas kraujospūdis, kvėpavimo takų susiaurėjimas, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ir ištikti astmos priepuolis, padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijose (kraujagyslėse).
- **Virškinimo sutrikimai:** kasos uždegimas, pepsinė opa, stemplės uždegimas, pilvo pūtimas, išeinamosios angos odos įplyšimas, pasunkėjęs rijimas, tulžies pūslės uždegimas, tulžies lataų užsikimšimas, refluksas iš skrandžio į stemplę (kai skrandžio rūgštis ir kitoks turinys kyla į gerklę).
- **Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai:** alerginė reakcija, dėl kurios atsiranda skausmingų paraudusių mazgų odoje (mazginė eritema), nerimas, sumišimas, nuotaikos pokyčiai, sumažėjęs lytinis potraukis, alpimas, drebulys, akies uždegimas, dėl kurio atsiranda paraudimas ar skausmas, odos liga, pasireiškianti skausmingomis raudonomis dėmėmis su aiškiomis ribomis, staiga prasidedančiu karščiavimu ir padidėjusiu baltųjų kraujo ląstelių kiekiu (neutrofilinė dermatozė), klausos netekimas, padidėjęs jautrumas šviesai, sutrikusi rega, padidėjęs ašarojimas, pakitusi odos spalva, poodinio riebalinio audinio uždegimas, odos opa, odos pūslės, nagų sutrikimai, plaukų sutrikimai, plaštakų ir pėdų sutrikimai, inkstų nepakankamumas, dažnas šlapinimasis, vyrų krūtų padidėjimas, sutrikusios mėnesinės, bendras silpnumas ir diskomfortas, susilpnėjusi skydliaukės funkcija, sutrikusi pusiausvyra einant, osteonekrozė (sumažėjusios kaulų kraujotakos liga, dėl kurios gali sumažėti kaulinio audinio kiekis, kaulas gali žūti), sąnarių uždegimas (artritas) ir bet kurios kūno dalies odos patinimas.
- **Skausmas:** venos uždegimas, dėl kurio gali atsirasti paraudimas, skausmingumas ir patinimas, sausgyslės uždegimas.
- **Galvos smegenys:** atminties praradimas.
- **Tyrimai gali rodyti** kraujo pokyčių ir galimą inkstų funkcijos sutrikimą dėl iš žūvančio naviko atsipalaidavusių medžiagų (naviko žuvimo sindromą), mažą albumino kiekį kraujyje, mažą limfocitų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) kiekį kraujyje, padidėjusį cholesterolio kiekį kraujyje, padidėjusius limfmazgius, kraujavimą į galvos smegenis, nereguliarų širdies elektrinį aktyvumą, padidėjusią širdį, kepenų uždegimą, baltymą šlapime, padidėjusį kreatino fosfokinazės (fermento, kurio daugiausia randama širdyje, galvos smegenyse ir skeleto raumenyse) kiekį, padidėjusį troponino (fermento, kurio daugiausia randama širdies ir skeleto raumenyse) kiekį ir padidėjusį gama glutamiltransferazės (fermento, kurio daugiausia randama kepenyse) kiekį, atsiradusį pieno išvaizdos skystį aplink plaučius (chilotoraksas).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1000)

- **Širdies ir plaučių sutrikimai:** padidėjęs širdies dešinysis skilvelis, širdies raumens uždegimas ir būklės dėl sutrikusios širdies raumens kraujotakos (ūminis koronarinis sindromas), širdies sustojimas (ji nustoja pumpuoti kraują), išeminė širdies arterijų liga, širdies ir plaučių dangalų uždegimas, kraujo krešuliai, kraujo krešuliai plaučiuose.

- **Virškinimo sutrikimai:** gyvybiškai svarbių maisto medžiagų (pvz., baltymų) netekimas iš virškinimo trakto, žarnų užsikimšimas, išangės fistulė (nenormalus kanalas, kuris jungia išangę su greta jos esančia oda), sutrikusi inkstų funkcija, diabetas.
- **Odos, plaukų, akių ir viso organizmo sutrikimai:** traukuliai, regos nervo uždegimas, dėl kurio galima visiškai ar iš dalies apakti, mėlynos-purpurinės dėmės odoje, nenormaliai stipri skydliaukės funkcija, skydliaukės uždegimas, ataksija (sutrikusi judesių koordinacija), pasunkėjęs ėjimas, persileidimas, odos kraujagyslių uždegimas, odos fibrozė (randėjimas).
- **Galvos smegenys:** insultas, laikinas neurologinių sutrikimų epizodas dėl sutrikusios smegenų kraujotakos, veidinio nervo paralyžius, demencija (silpnaprotystė).
- **Imuninė sistema:** stipriai išreikšta alerginė reakcija.
- **Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:** sąnarius sudarančių apvalių kaulų galų (epifizų) susiliejimo uždelsimas; lėtesnis arba uždelstas augimas.

Užfiksuotas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (jo negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis):

- Plaučių uždegimas.
- Kraujavimas iš skrandžio ar žarnų (pastarasis gali būti mirtinas).
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija).
- Reakcija, pasireiškusį karščiavimu, odos pūslelėmis ir gleivinės išopėjimu.
- Inkstų liga pasireiškusiais simptomais, įskaitant edemą, ir nenormalūs laboratoriniai tyrimų rezultatai, tokie kaip baltymas šlapime ir žemas baltymų kiekis kraujyje.
- Kraujagyslių pažeidimas žinomas kaip trombozinė mikroangiopatija (TMA), įskaitant sumažėjusį raudonųjų kraujo ląstelių skaičių, sumažėjusį trombocitų kiekį ir krešulių susidarymą.

Jums vartojant šį vaistą gydytojas stebės, ar nepasireiškė kai kurių aukščiau išvardytų šalutinių poveikių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite **gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti SPRYCEL

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Milteliai

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Ištirpinus

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Per 60 parų po ištirpinimo nesuvartotą suspensiją reikia išmesti.

Ištirpinus miltelius gautą geriamąją suspensiją, sumaišytą su pienu, jogurtu arba obuolių sultimis ar koše, galima laikyti 25 °C arba žemesnėje temperatūroje ne ilgiau kaip 1 val.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

SPRYCEL sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dazatinibas. Viename geriamosios suspensijos buteliuke yra 990 mg dazatinibo (monohidrato pavidalo). Ištirpinus viename buteliuke yra 99 ml geriamosios suspensijos. Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 10 mg dazatinibo (monohidrato pavidalo).
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, karmeliozės natrio druska, simetikono emulsija (į jos sudėtį įeina simetikonas, polietilenglikolio sorbitano tristearatas, polietoksilato steartas, gliceridai, metilceliuliozė, ksantano lipai, benzenkarboksirūgštis, sorbo rūgštis ir sulfato rūgštis), vyno rūgštis, bevandenis trinitratro citratas, natrio benzoatas (E211), koloidinis hidrofobinis silicio dioksidas ir įvairių uogų skonio medžiaga (jos sudėtyje yra benzilo alkoholio ir sieros dioksido).

SPRYCEL išvaizda ir kiekis pakuotėje

SPRYCEL – tai balti arba balkšvi milteliai, skirti geriamajai suspensijai pagaminti. Juos ištirpinus vandenyje gaunama nuo baltos iki geltonos spalvos nepermatoma suspensija.

Viename 120 ml didelio tankio polietileno buteliuke su vaikų neatidaruomu polipropileno uždoriu yra 33 g miltelių geriamajai suspensijai.

Ištirpinus buteliuke susidaro 99 ml geriamosios suspensijos, iš kurių 90 ml skirti vartojimui.

Be to, kiekvienoje pakuotėje yra į buteliuką įspaudžiamas mažo tankio polietileno adapteris (angl. *press-in bottle adapter*, PIBA) ir 12 ml geriamasis dozavimo švirkštas užlydytame plastikiniame maišelyje.

Dėžutėje yra vienas buteliukas.

Registruotojas

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

Gamintojas

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15 Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 301 9797

Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd

Tel: + 356 23976333

pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.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

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
 Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
 Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
 Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
 Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
 Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.emea.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Vartojimo instrukcija pacientui

Šioje instrukcijoje nurodyta kaip pacientas turi išgerti SPRYCEL geriamosios suspensijos dozę. Vaistinininko arba kito sveikatos priežiūros specialisto paruoštą geriamąją suspensiją galima vartoti tik geriamuoju dozavimo švirkštu, kuris pateikiamas kiekvienoje pakuotėje. Tinkamą dozę parinks gydytojas, atsižvelgdamas į kūno svorį. Prieš duodami vaikui geriamosios suspensijos, perskaitykite šią instrukciją ir įsitikinkite, kad viską supratote.

Kas žinotina prieš vartojant šį vaistą?

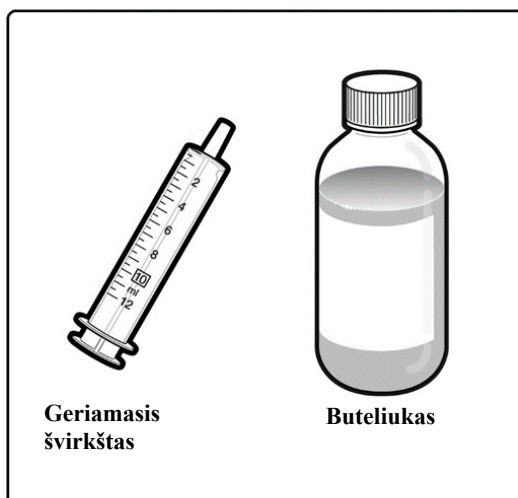
- SPRYCEL geriamoji suspensija vartojama nevalgius arba po valgio.
- Prieš kiekvieną vartojimą ir po jo nusiplaukite rankas.
- Paruoštą geriamąją suspensiją laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C). Neužšaldykite.
- Patikrinkite suminę paskirtą dozę ir apskaičiuokite kiek reikia mililitrų (ml).
- Jeigu reikia daugiau kaip 11 ml, tai visą kiekį padalinkite į 2 dozes kaip nurodyta žemiau.

Tūrio, didesnio kaip 11 ml, padalijimas

Visa paskirta dozė (ml)	Pirmoji dozė (ml)	Antroji dozė (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Prieš ruošdami duoti pacientui SPRYCEL geriamosios suspensijos dozę, pasiruoškite šiuos daiktus:

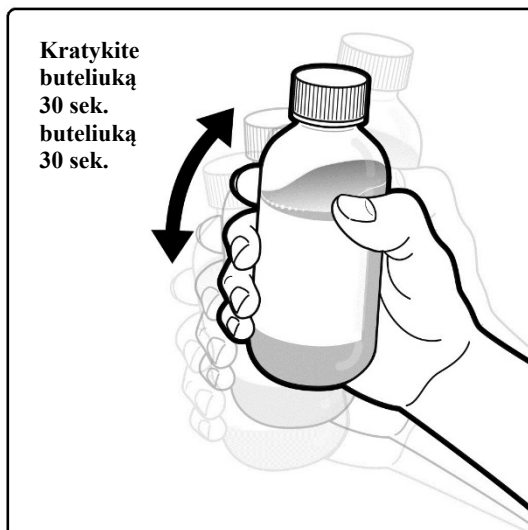
- popierinį rankšluostį,
- vieną SPRYCEL geriamosios suspensijos (ji nepermatoma, nuo baltos iki geltonos spalvos) buteliuką,
- 12 ml geriamąjį švirkštą, pateiktą su buteliuku,
- mažą indelį su vandeniu švirkštui praskalauti.



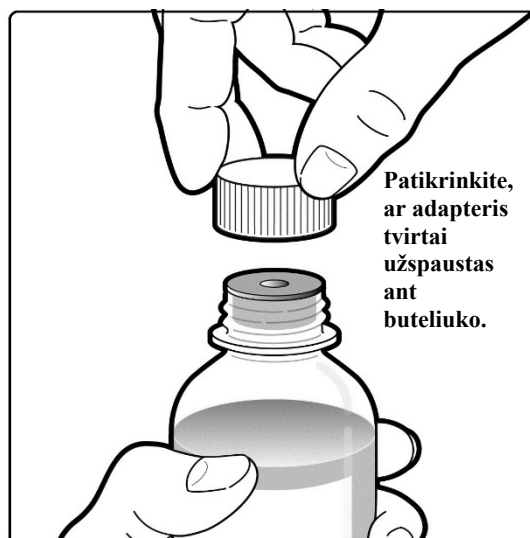
Kruopščiai paruoškite SPRYCEL geriamąją suspensiją, išmatuokite dozę ir užpildykite švirkštą:

1. Sumaišykite SPRYCEL geriamąją suspensiją uždaramame buteliuke, pakratydami jį 30 sekundžių.

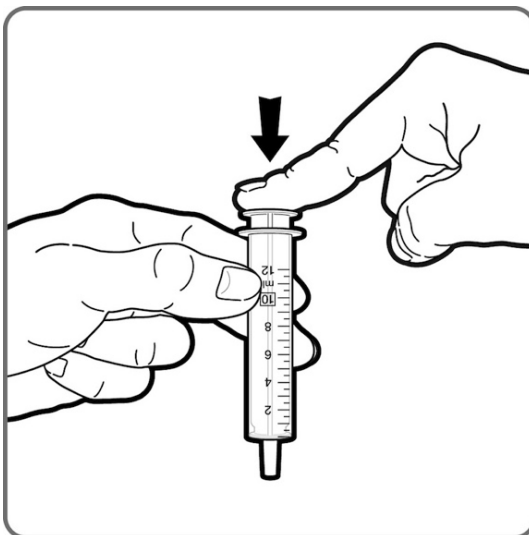
- Gerai suplakite prieš kiekvieną vartojimą.



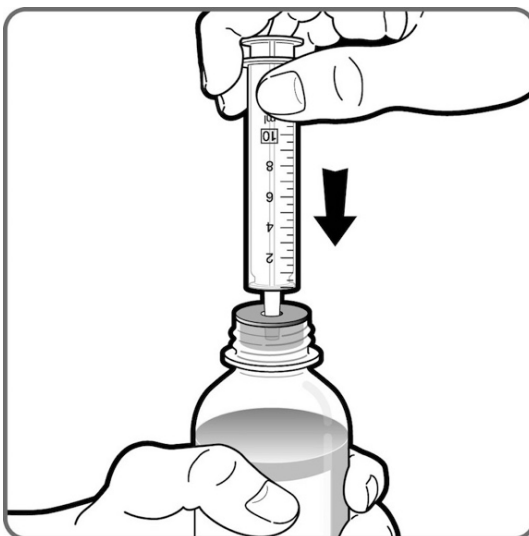
2. Nuimkite buteliuko uždorį. Patikrinkite, ar švirkšto uždėjimui skirtas adapteris tvirtai užspaustas ant buteliuko.



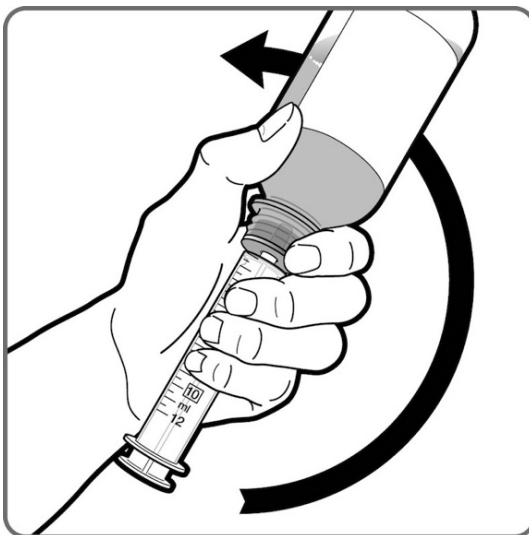
3. Prieš pradėdami pažiūrėkite į ant švirkšto šono sužymėtas padalas, kad žinotumėte kiek jį pripildyti. Neužmirškite, kad švirkštas sugraduotas ml. Suraskite žymą, kuri atitinka gydytojo paskirtą dozę. Prieš kiekvieną vartojimą patikrinkite, ar švirkšto stūmoklis nustumtas iki švirkšto korpuso dugno.



4. Laikydami buteliuką vertikaliai, tvirtai įkiškite švirkšto viršūnę į buteliuko adapterį.

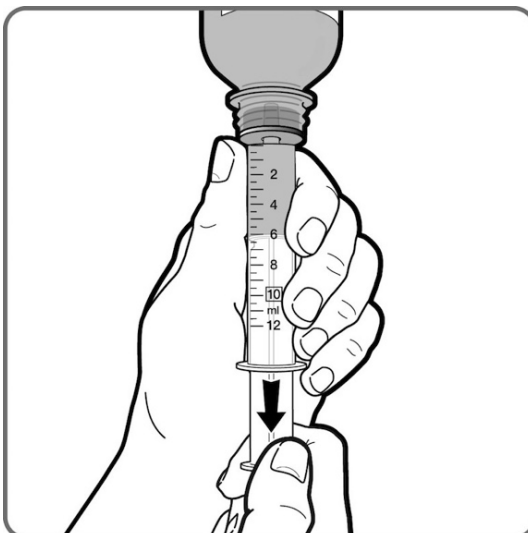


5. Laikydami švirkšto viršūnę tvirtai įkištą į buteliuką, apverskite jį kartu su švirkštu.

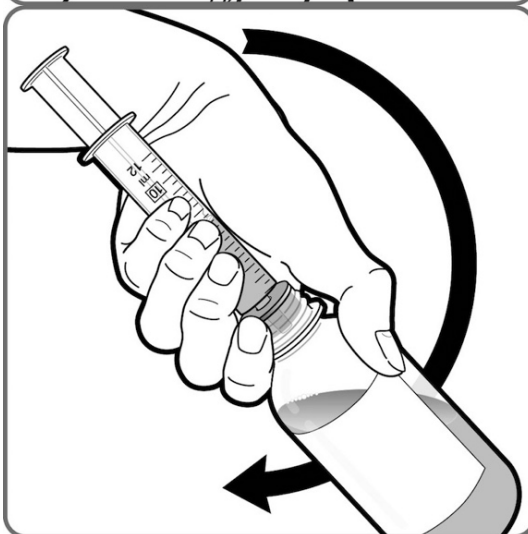


6. Lėtai ištraukite paskirtą SPRYCEL geriamosios suspensijos tūrį, traukdami švirkšto stūmoklį, kol jis pasieks paskirtos dozės žymą.

- Laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų (gali susidaryti vakuumas, traukiantis stūmoklį atgal į korpusą).
- Jei vieno buteliuko turinio visai paskirtai dozei neužtenka, tai panaudokite ir antrą buteliuką. Prieš vartojimą suplakite antro buteliuko turinį.



7. Laikydami švirkšto viršūnę tvirtai įkištą į buteliuką, dar kartą apverskite jį kartu su švirkštu.



8. Atsargiai (kad nenuspaustumėte stūmoklio) ištraukite švirkštą iš buteliuko.



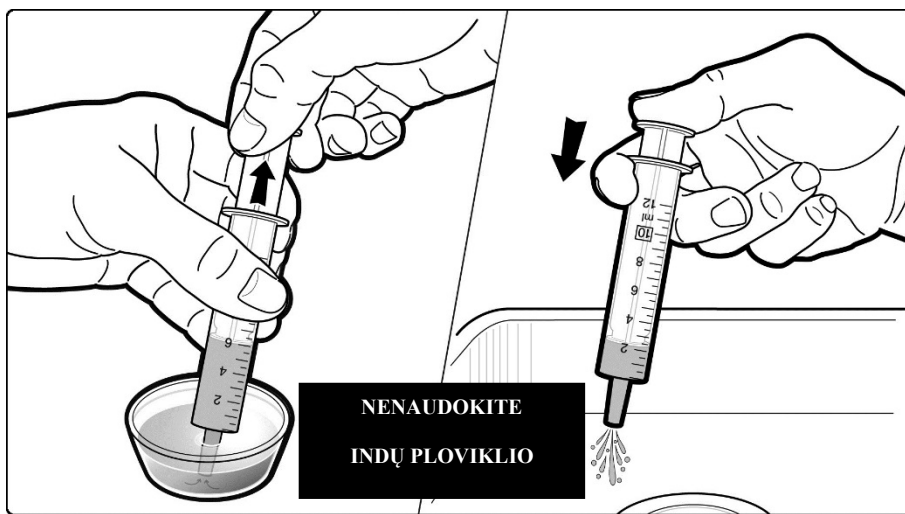
9. Įkiškite švirkšto viršūnę stovinčiam arba sėdinčiam pacientui į burną (tarp jos šono ir liežuvio). Lėtai stumkite stūmoklį žemyn, kol suleisite visą dozę.

- Patikrinkite, ar pacientas nurijo visą dozę.
- Jeigu vieno švirkšto turinio visai paskirtai dozei neužtenka, pakartokite 3-10 etapus.
- Vėl sandariai uždarykite buteliuką uždoriu. Laikykite vertikaliajje padėtyje.

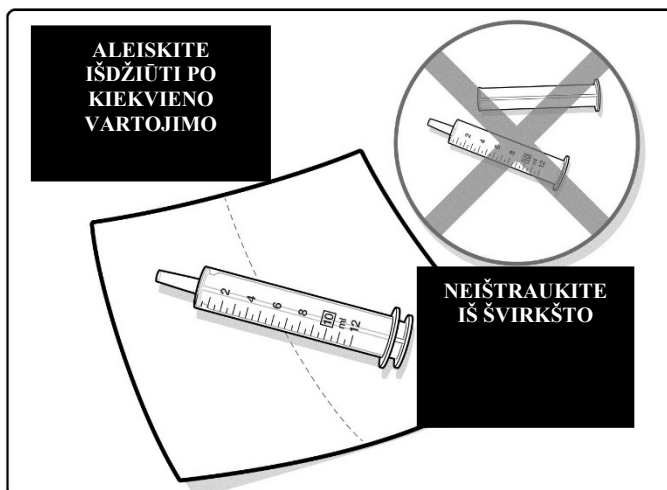


10. Po kiekvieno naudojimo nuplaukite vandeniu švirkšto išorę ir vidų bei leiskite išdžiūti prieš naudodami kitą dieną.

- **Neplaukite indaplovėje.**
- **Neardykite švirkšto, kad jo nepažeistumėte.**



11. Kaip išmesti nesuvartotą vaistą, švirkštą ir buteliuką, žr. pakuotės lapelį (žr. 5 skyrių "Kaip laikyti SPRYCEL").



Jei Jums kiltų klausimų kaip paruošti ar išgerti SPRYCEL geriamosios suspensijos dozę, pasikonsultuokite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Miltelių geriamajai suspensijai tirpinimo instrukcija

SPRYCEL miltelius geriamajai suspensijai reikia ištirpinti kaip aprašyta žemiau.

Pastaba: jeigu reikia ištirpinti daugiau kaip vieno buteliuko turinį, tai vienu kartu tirpinkite tik vieno. Prieš tirpinimą nusiplaukite rankas. Šią procedūrą reikia atlikti ant švaraus paviršiaus.

1 etapas. Švelniai pastuksenkite kiekvieno buteliuko (jame yra 33 g SPRYCEL miltelių geriamajai suspensijai) dugną, kad milteliai pasidarytų birūs. Nuimkite vaikų sunkiai atidaromą uždorį ir folijos plombą. Įpylę į buteliuką 77 ml išgryninto vandens (visą iš karto), sandariai uždarykite jį uždoriu.

2 etapas. Tuo pat apverskite ir stipriai pakratykite buteliuką bent 60 sek., kad susidarytų vienalytė suspensija. Jeigu matytųsi gniužulėlių, tai toliau kratykite buteliuką tol, kol jie išnyks. Tokiu būdu ištirpinus susidaro 90 ml (į organizmą patenkantis tūris) 10 mg/ml SPRYCEL geriamosios suspensijos.

3 etapas. Nuėmę uždorį, įkiškite į buteliuką įspaudžiamą adapterį (angl. press-in bottle adapter, PIBA) į jo kaklelį ir sandariai uždarykite buteliuką vaikų sunkiai atidaromu uždoriu.

4 etapas. Užrašykite ištirpinus miltelius gautos geriamosios suspensijos tinkamumo laiką buteliuko etiketėje (suspensija tinka vartoti 60 dienų po tirpinimo).

5 etapas. Išduokite pacientui arba jo globėjui buteliuką su įkištu PIBA, pakuotės lapelį ir geriamąjį dozavimo švirkštą gamintojo dėžutėje. Priminkite pacientui arba jo globėjui, kad prieš kiekvieną vartojimą reikia stipriai suplakyti buteliuko turinį.