

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 27 mg laktozy jednowodnej.

SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 67,5 mg laktozy jednowodnej.

SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 70 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 94,5 mg laktozy jednowodnej.

SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 108 mg laktozy jednowodnej.

SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 135,0 mg laktozy jednowodnej.

SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 140 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 189 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS" na jednej stronie oraz napisem "527" na drugiej stronie.

SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS" na jednej stronie oraz napisem "528" na drugiej stronie.

SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS" na jednej stronie oraz napisem "524" na drugiej stronie.

SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, trójkątne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS 80" na jednej stronie oraz napisem "855" na drugiej stronie.

SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS 100" na jednej stronie oraz napisem "852" na drugiej stronie.

SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane

Białe lub białawe, dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "BMS 140" na jednej stronie oraz napisem "857" na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SPRYCEL jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myelogenous leukemia, CML) z chromosomem Philadelphia (ang. Philadelphia chromosome positive, Ph+) w fazie przewlekłej (ang. chronic phase, CP),
- przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem,
- ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

SPRYCEL jest wskazany do leczenia dzieci i młodzieży z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (ang. Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in chronic phase, Ph+ CML CP) lub Ph+ CML CP w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.
- nowo rozpoznaną Ph+ ALL w skojarzeniu z chemioterapią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu białaczki.

Dawkowanie

Dorośli pacjenci

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie przewlekłej CML wynosi 100 mg raz na dobę.

Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) wynosi 140 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (Ph+ CML CP i Ph+ ALL)

Dawkowanie u dzieci i młodzieży ustala się w zależności od masy ciała (patrz Tabela 1). Dazatynib jest podawany doustnie raz na dobę w postaci produktu SPRYCEL tabletki powlekane albo w postaci produktu SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej). Dawkę należy przeliczać co 3 miesiące z uwzględnieniem zmian masy ciała lub częściej, o ile jest to konieczne. Nie zaleca się stosowania tabletek u pacjentów ważących mniej niż 10 kg; u tych pacjentów należy stosować proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Zaleca się zwiększenie lub zmniejszenie dawki w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji. Nie ma doświadczenia w leczeniu produktem SPRYCEL dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Produkty lecznicze SPRYCEL tabletki powlekane i SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej nie są biorównoważne. Pacjenci, którzy są w stanie połykać tabletki i chcą zmienić stosowanie produktu SPRYCEL w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej na stosowanie produktu SPRYCEL w tabletkach lub pacjenci, którzy nie są w stanie połykać tabletek i chcą zamienić tabletki na zawiesinę doustną, mogą to zrobić pod warunkiem, że będą przestrzegać prawidłowych zaleceń dotyczących dawkowania danej postaci farmaceutycznej.

Zalecane początkowe dawkowanie dobowe produktu SPRYCEL w tabletkach u dzieci i młodzieży przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1.: Dawkowanie produktu SPRYCEL w tabletkach u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP lub Ph+ ALL

Masa ciała (kg) ^a	Dawka dobową (mg)
10 do mniej niż 20 kg	40 mg
20 do mniej niż 30 kg	60 mg
30 do mniej niż 45 kg	70 mg
co najmniej 45 kg	100 mg

^a Nie zaleca się stosowania tabletek u pacjentów ważących mniej niż 10 kg; u tych pacjentów należy stosować proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych, leczenie z użyciem produktu SPRYCEL u dorosłych z Ph+ CML CP, w fazie akceleracji, z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML lub Ph+ ALL oraz u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP prowadzono do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia przez pacjenta. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu cytogenetycznej lub molekularnej odpowiedzi [w tym pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. complete cytogenetic response, CCyR), większej odpowiedzi molekularnej (ang. major molecular response, MMR i MR4.5)] na odległe skutki choroby.

W badaniach klinicznych, leczenie z użyciem produktu SPRYCEL u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL stosowano w sposób ciągły, w uzupełnieniu do kolejnych bloków chemioterapii podstawowej, maksymalnie przez dwa lata. U pacjentów, którzy przechodzą następnie przeszczepienie komórek macierzystych, SPRYCEL można podawać dodatkowo przez rok po przeszczepieniu.

Produkt SPRYCEL jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (10 mg/ml po przygotowaniu zawiesiny), aby umożliwić podanie zalecanej dawki. Zaleca się zwiększenie lub zmniejszenie dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji.

Zwiększanie dawki

W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów dorosłych z CML oraz z Ph+ ALL zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła CML) lub do 180 mg raz na dobę (faza

zaawansowana CML lub Ph+ ALL) u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej stosując zalecaną dawkę początkową.

Następujące zwiększanie dawkowania, które przedstawiono w Tabeli 2., zalecane jest u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej w zalecanych punktach w czasie, zgodnie z aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi a którzy tolerowali leczenie.

Tabela 2.: Zwiększanie dawki u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP

	Dawka (maksymalna dawka dobową)	
	Dawka początkowa	Zwiększanie dawki
Tabletki	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Nie zaleca się zwiększania dawki u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL, gdyż u tych pacjentów produkt SPRYCEL podaje się w skojarzeniu z chemioterapią.

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego podczas badań klinicznych stosowano przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki lub zakończenie terapii. Stosowano także, w zależności od wskazań, przetoczenia masy czerwonych krwinek oraz przetoczenia płytek krwi. U pacjentów z przedłużającym się zahamowaniem czynności szpiku kostnego stosowano hematopoetyczny czynnik wzrostu.

W Tabeli 3. podsumowano wytyczne dotyczące zmiany dawkowania u dorosłych a w Tabeli 4. u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP. Wytyczne dotyczące dzieci i młodzieży z Ph+ ALL leczonych w skojarzeniu z chemioterapią znajdują się w oddzielnym akapicie pod tabelami.

Tabela 3.: Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości u dorosłych

Dorośli z CML w fazie przewlekłej (dawka początkowa 100 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10⁹/l i (lub) liczba płytek < 50 x 10⁹/l	1. Przerwać leczenie do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l oraz liczba płytek krwi ≥ 50 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce. 3. W przypadku spadku liczby płytek krwi < 25 x 10⁹/l oraz (lub) ANC < 0,5 x 10⁹/l utrzymujących się przez > 7 dni, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1 i włączyć leczenie w mniejszej dawce, 80 mg raz na dobę w przypadku drugiego epizodu. W przypadku trzeciego epizodu należy zmniejszyć dawkę do 50 mg raz na dobę (u nowo zdiagnozowanych pacjentów) lub zaprzestać leczenia u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie zawierające imatynib.
Dorośli z CML w fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 140 mg raz na dobę)	ANC < 0,5 x 10⁹/l i (lub) liczba płytek krwi < 10 x 10⁹/l	1. Sprawdzić, czy cytopenia jest związana z białaczką (aspiracja szpiku kostnego lub biopsja). 2. Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką, należy wstrzymać leczenie aż do czasu, gdy ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l i liczba płytek krwi ≥ 20 x 10⁹/l oraz ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce początkowej. 3. W przypadku nawrotu cytopenii, powtórzyć punkt 1 i ponownie rozpocząć leczenie w mniejszej dawce, 100 mg raz na dobę (drugi epizod) lub 80 mg raz na dobę (trzeci epizod). 4. Jeśli cytopenia związana jest z białaczką należy rozważyć zwiększenie dawki do 180 mg raz na dobę

ANC (ang. absolute neutrophil count): bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

Tabela 4.: Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP

	Dawka (maksymalna dawka dobową)		
	Pierwotna dawka początkowa	Zmniejszenie dawki o jeden poziom	Zmniejszenie dawki o dwa poziomy
1. Jeśli cytopenia utrzymuje się dłużej niż 3 tygodnie, należy sprawdzić, czy cytopenia nie jest związana z białaczką (aspiracja szpiku kostnego lub biopsja).	Tabletki	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
2. Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką, należy wstrzymać leczenie do czasu, gdy ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ oraz ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce początkowej lub w zmniejszonej dawce.			*
3. W przypadku nawrotu cytopenii, powtórzyć aspirację szpiku kostnego lub biopsję i ponownie rozpocząć leczenie w mniejszej dawce.			

ANC: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

*tabletki o mniejszej dawce nie jest dostępna

U dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP, w przypadku nawrotu neutropenii lub małopłytkowości stopnia ≥ 3 w trakcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. complete haematologic response, CHR), należy przerwać stosowanie produktu SPRYCEL i później można wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli konieczne, należy stosować tymczasowe zmniejszenie dawki w przypadku cytopenii pośrednich stopni i odpowiedzi terapeutycznej.

U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej stopnia 1 do 4 nie zaleca się modyfikacji dawki. Jeśli kolejny blok leczenia opóźni się o ponad 14 dni z powodu neutropenii i (lub) małopłytkowości, leczenie produktem SPRYCEL należy przerwać i wznowić w tej samej dawce po rozpoczęciu kolejnego bloku leczenia. Jeśli neutropenia i (lub) małopłytkowość będą się utrzymywać i nastąpi opóźnienie kolejnego bloku leczenia o następne 7 dni, należy ocenić komórkowość i odsetek blastów w szpiku kostnym. W przypadku komórkowości szpiku kostnego $<10\%$, leczenie produktem SPRYCEL należy przerwać do czasu, gdy ANC $>500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), kiedy to można będzie wznowić leczenie pełną dawką. W przypadku komórkowości szpiku kostnego $>10\%$, można rozważyć wznowienie leczenia produktem SPRYCEL.

Niehematologiczne działania niepożądane

Jeśli po podaniu dazatynibu wystąpi umiarkowane, stopnia 2., niehematologiczne działanie niepożądane, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, należy wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli działanie niepożądane pojawia się kolejny raz należy zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkiego niehematologicznego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy otrzymywali 100 mg raz na dobę, zaleca się zmniejszenie dawki do 80 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki z 80 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne. U pacjentów w fazie zaawansowanej CML lub z Ph+ ALL, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem

dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne. U dzieci i młodzieży z CML CP, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane, należy przestrzegać opisanych powyżej zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych. U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane, należy przestrzegać opisanych powyżej zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę o jeden poziom.

Wysięk w jamie opłucnej

Jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej, należy przerwać leczenie dazatynibem do czasu, gdy pacjent zostanie przebadany, ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia należy rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu równocześnie (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po wyleczeniu pierwszego epizodu należy rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu należy wznowić podawanie dazatynibu w dawce o jeden poziom mniejszej. W przypadku wyleczenia ciężkiego epizodu (stopnia 3. lub 4.) leczenie można wznowić w zmniejszonej dawce w zależności od początkowej ciężkości działania niepożądanego.

Zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 i soku grejpfrutowego z produktem SPRYCEL (patrz punkt 4.5). Jeśli to możliwe, należy wybrać do jednoczesnego stosowania inny lek, który nie ma działania hamującego enzymy lub który hamuje enzymy jedynie minimalnie. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie produktu SPRYCEL z silnym inhibitorem CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki do:

- 40 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących SPRYCEL w postaci tabletek w dawce 140 mg na dobę.
- 20 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących SPRYCEL w postaci tabletek w dawce 100 mg na dobę.
- 20 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących SPRYCEL w postaci tabletek w dawce 70 mg na dobę.

W przypadku pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL w dawce 60 mg lub 40 mg na dobę należy rozważyć przerwanie podawania produktu SPRYCEL do czasu odstawienia inhibitora CYP3A4, bądź też zamianę na mniejszą dawkę w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego SPRYCEL w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej). Po odstawieniu inhibitora wymagany jest okres eliminacji leku trwający około 1 tygodnia, a następnie można wznowić stosowanie produktu SPRYCEL.

Zmniejszone dawki produktu SPRYCEL powinny sprawić, że pole pod krzywą (AUC) znajdzie się w zakresie obserwowanym bez inhibitorów CYP3A4, jednak nie są dostępne dane kliniczne dotyczące takich zmian dawek u pacjentów stosujących silne inhibitory CYP3A4. Jeśli leczenie produktem SPRYCEL nie będzie tolerowane po zmniejszeniu dawki, należy odstawić silny inhibitor CYP3A4 lub przerwać leczenie produktem SPRYCEL do momentu odstawienia inhibitora. Po odstawieniu inhibitora wymagany jest okres eliminacji leku trwający około 1 tygodnia, a następnie można zwiększyć dawkę produktu SPRYCEL.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano u tych pacjentów żadnych klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych zależnych od wieku. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby produkt SPRYCEL należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu SPRYCEL u pacjentów z niewydolnością nerek (z badań wykluczano nowo zdiagnozowanych pacjentów z CML w fazie przewlekłej ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 razy większym niż górna granica normy oraz pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 raza większym niż górna granica normy). Ponieważ klirens nerkowy dazatynibu i jego metabolitów wynosi < 4%, u pacjentów z niewydolnością nerek nie należy spodziewać się zmniejszenia całkowitego klirensu ogólnoustrojowego.

Sposób podawania

SPRYCEL musi być podawany doustnie.

Nie wolno rozkruszać, ciąć lub żuć tabletek powlekanych, aby zachować zgodność dawkowania i zminimalizować ryzyko narażenia skóry na kontakt z lekiem; tabletki muszą być połykane w całości. Tabletek powlekanych nie należy rozdrabniać, ponieważ ekspozycja u pacjentów przyjmujących tabletkę w postaci rozdrobnionej jest mniejsza niż u tych, którzy połykają ją w całości. Produkt SPRYCEL w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej dostępny jest również dla dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP i Ph+ ALL oraz dorosłych pacjentów z CML CP, którzy nie są w stanie połykać tabletek.

SPRYCEL może być podawany niezależnie od posiłków i należy podawać go o tej samej porze rano lub wieczorem (patrz punkt 5.2). Produktu SPRYCEL nie należy stosować z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Klinicznie istotne interakcje

Dazatynib jest substratem i inhibitorem cytochromu P450 (CYP3A4). Dlatego istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 lub takimi, które wpływają na jego aktywność (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i innych produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny, soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i leków, które indukują CYP3A4 (np. deksametazonu, fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu lub produktów roślinnych zawierających ziela dziurawca [*Hypericum perforatum*]) może znacznie zmniejszyć ekspozycję na dazatynib, zwiększając potencjalnie ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego u pacjentów otrzymujących dazatynib należy stosować inne, alternatywne produkty lecznicze, o słabszym działaniu indukującym CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratów CYP3A4 może zwiększyć ekspozycję na substrat CYP3A4. Dlatego, należy zachować ostrożność stosując dazatynib równocześnie z substratami CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym, takimi jak astemizol, terfenadyna, cisapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl lub alkaloidy sporyszu (ergotamina, dihydroergotamina) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i antagonistów receptora H₂ (np. famotydyny), inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazolu), lub wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu może zmniejszyć ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania antagonistów receptora H₂ i inhibitorów pompy protonowej, a leki zawierające wodorotlenek aluminium/wodorotlenek magnezu powinny być podawane do 2 godzin przed lub w 2 godziny po podaniu dazatynibu (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych, po jednorazowym podaniu, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową (patrz punkt 5.2). Ze względu na ograniczenia tego badania, zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania dazatynibu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Ważne działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Stosowanie dazatynibu wiąże się z wystąpieniem niedokrwistości, neutropenii oraz małopłytkowości. Do ich wystąpienia dochodzi wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL leczonych dazatynibem w monoterapii badanie morfologii krwi z rozmazem (ang. complete blood counts, CBCs) należy wykonywać co tydzień w trakcie pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy wykonywać co 2 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL leczonych dazatynibem w skojarzeniu z chemioterapią badanie CBC należy wykonywać przed rozpoczęciem każdego bloku chemioterapii, a także zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W trakcie konsolidacyjnych bloków chemioterapii badanie CBC należy wykonywać co 2 dni aż do czasu ustąpienia objawów (patrz punkty 4.2 i 4.8). Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zasadniczo odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki.

Krwawienie

U pacjentów z CML w fazie przewlekłej (n=548), krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 5 pacjentów (1%) otrzymujących dazatynib. W badaniach klinicznych u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej, otrzymujących zalecaną dawkę leku SPRYCEL (n=304), ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u 1% pacjentów. W jednym przypadku zakończyło się ono zgonem, a związane było z małopłytkowością stopnia 4. według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 6% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej i w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej. Większość działań niepożądanych związanych z krwawieniem u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.8). Ponadto, badania z zastosowaniem płytek krwi w warunkach *in vitro* i *in vivo* sugerują, że stosowanie produktu SPRYCEL wpływa w odwracalny sposób na aktywację płytek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi lub przeciwzakrzepowych.

Retencja płynów

Dazatynib powoduje retencję płynów. W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 13 pacjentów (5%) w badanej grupie stosującej dazatynib i u 2 pacjentów (1%) w badanej grupie stosującej imatynib po co najmniej 60 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.8). Spośród wszystkich pacjentów z CML w fazie zaawansowanej leczonych lekiem SPRYCEL ciężka retencja płynów wystąpiła u 32 pacjentów (6%) otrzymujących SPRYCEL w zalecanej dawce (n=548). W badaniach klinicznych u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL otrzymujących SPRYCEL w zalecanej dawce (n=304), retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 8% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 1% pacjentów. Wśród tych pacjentów, niekardiogenne obrzęki płuc stopnia 3. lub 4. i nadciśnienie płucne obserwowano u 1% pacjentów.

U pacjentów z objawami przypominającymi wysięk w jamie opłucnej, takimi jak duszność oraz suchy kaszel, należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. W przypadku wysięku w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. konieczny może być drenaż jamy opłucnej i podanie tlenu. Działania

niepożądane związane z retencją płynów były zazwyczaj leczone objawowo, lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów (patrz punkty 4.2 i 4.8). U pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie wysięku opłucnowego, duszności, kaszlu, wysięku osierdziowego i zastoinowej niewydolności serca jest bardziej prawdopodobne niż u młodszych pacjentów i dlatego należy ich dokładnie monitorować. U pacjentów z wysiękiem w jamie opłucnej odnotowano również przypadki chłonnokotoku (patrz punkt 4.8).

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem (patrz punkt 4.8). W tych przypadkach TNP było zgłaszane po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad roku leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem należy ocenić, czy u pacjentów nie występują objawy podstawowej choroby sercowo-płucnej. U każdego pacjenta z objawami choroby serca należy wykonać badanie echokardiograficzne na początku leczenia oraz rozważyć jego wykonanie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca lub płuc. U pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia wystąpiła duszność i zmęczenie, należy ocenić czynniki etiologiczne, w tym wysięk w jamie opłucnej, obrzęk płuc, niedokrwistość lub nacieki w płucach. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku niehematologicznych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2) należy zmniejszyć dawkę dazatynibu lub przerwać leczenie podczas przeprowadzania oceny. W przypadku niestwierdzenia innej przyczyny albo braku poprawy po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku należy rozważyć rozpoznanie TNP. Sposób diagnozowania powinien być zgodny z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. W przypadku potwierdzenia TNP, należy na stałe zaprzestać leczenia dazatynibem. Dalszą obserwację należy przeprowadzać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. U pacjentów z TNP leczonych dazatynibem obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po zaprzestaniu leczenia tym lekiem.

Wydłużenie odstępu QT

Z badań *in vitro* wynika, że dazatynib może wydłużać czas repolaryzacji komórek serca (odstęp QT) (patrz punkt 5.3). W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, obejmującym 258 pacjentów leczonych dazatynibem i 258 pacjentów leczonych imatynibem z co najmniej 60-miesięczną obserwacją, wydłużenie odcinka QTc jako działanie niepożądane stwierdzono u 1 pacjenta (<1%) w każdej z grup. Mediana zmian QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 3,0 msec u pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu do 8,2 msec u pacjentów leczonych imatynibem. U jednego pacjenta (<1%) w każdej z grup stwierdzono QTcF > 500 msec. W badaniach klinicznych II fazy przeprowadzonych u 865 chorych na białaczkę, leczonych dazatynibem, średnia zmiana odcinka QTc w porównaniu z wartościami wyjściowymi, obliczonego zgodnie z wzorem Fridericia'a (QTcF) wynosiła 4 - 6 msec; górne 95% przedziału ufności dla wszystkich średnich zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosił < 7 msec (patrz punkt 4.8). U 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, którzy otrzymywali dazatynib w badaniach klinicznych zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden z tych pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie QTcF > 500 msec.

U pacjentów, którzy mają wydłużony odstęp QTc lub, u których może dojść do jego wydłużenia należy stosować dazatynib z ostrożnością. Pacjenci ci to osoby z hipokalemią lub hipomagnezemią, z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT, pacjenci przyjmujący produkty lecznicze przeciwyarytmiczne lub inne produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT, a także osoby leczone dużą dawką skumulowaną antracykliny. Przed podaniem dazatynibu należy uzupełnić niedobór potasu oraz magnezu.

Działania niepożądane związane z sercem

Dazatynib badano w randomizowanym badaniu klinicznym u 519 pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, obejmującym pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. U pacjentów otrzymujących dazatynib stwierdzono działania niepożądane związane z sercem, takie jak zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT i zawał serca (w tym zakończony zgonem). Działania

niepożądane związane z sercem występowały dużo częściej u pacjentów z czynnikami ryzyka lub chorobą serca w wywiadzie. Pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca) lub z chorobą serca w wywiadzie (np. wcześniejsza przezskórna interwencja wieńcowa, udokumentowana choroba naczyń wieńcowych) należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca, takich jak ból w piersiach, skrócenie oddechu i obfite pocenie się.

Jeśli wystąpią ww. objawy podmiotowe i przedmiotowe, zaleca się aby lekarz przerwał podawanie dazatynibu i rozważył konieczność zastosowania alternatywnego, swoistego leczenia CML. Po powrocie do zdrowia, przed wznowieniem podawania dazatynibu, należy wykonać ocenę czynnościową. Dazatynib można podać w niezminionej dawce w przypadku działań niepożądanych łagodnych do umiarkowanych ($\leq$ stopnia 2.), a w przypadku ciężkich działań niepożądanych ($\geq$ stopnia 3.) w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.2). Pacjentów kontynuujących leczenie należy okresowo badać.

Pacjenci z niewyrównaną lub poważną chorobą układu sercowo-naczyniowego nie byli włączani do badań klinicznych.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA)

Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL związane były z mikroangiopatią zakrzepową (TMA), w tym zgłoszenia pojedynczych przypadków dla produktu SPRYCEL (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta stosującego produkt SPRYCEL wyniki badań laboratoryjnych lub klinicznych wskazują na wystąpienie TMA, należy przerwać leczenie produktem SPRYCEL i przeprowadzić dokładną ocenę TMA, w tym oznaczenie aktywności ADAMTS13 (ang. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif) i przeciwciał przeciwko ADAMTS13. Nie należy wznowiać leczenia produktem SPRYCEL w przypadku zwiększonego miana przeciwciał przeciwko ADAMTS13 w połączeniu z niską aktywnością ADAMTS13.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym SPRYCEL. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym SPRYCEL, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wzrost i rozwój dzieci i młodzieży

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży oceniających stosowanie produktu SPRYCEL u pacjentów z Ph⁺ CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu oraz u dzieci i młodzieży z Ph⁺ CML CP dotychczas nieleczonych, po co najmniej 2 latach leczenia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, dotyczące wzrostu kości i rozwoju, zgłoszono u 6 (4,6%) pacjentów, przy czym jedno z nich miało nasilenie ciężkie (opóźnienie wzrostu stopnia 3). Te 6 przypadków obejmowało opóźnienie zrastania się nasad kości, osteopenię, opóźnienie wzrostu i ginekomastię (patrz punkt 5.1). Wyniki te są trudne do zinterpretowania w kontekście chorób przewlekłych, takich jak CML i wymagają długotrwałej obserwacji.

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży oceniających stosowanie produktu SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną Ph⁺ ALL, po maksymalnie 2 latach leczenia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, dotyczące wzrostu kości i rozwoju, zgłoszono u 1 (0,6%) pacjenta. Była to osteopenia stopnia 1.

U dzieci i młodzieży leczonych w badaniach klinicznych produktem SPRYCEL obserwowano opóźnienie wzrostu (patrz punkt 4.8). Po maksymalnie 2 latach leczenia zaobserwowano trend spadkowy oczekiwanego wzrostu w takim samym stopniu, jak przy zastosowaniu samej chemioterapii, bez wpływu na oczekiwaną wagę i BMI oraz bez związku z zaburzeniami hormonalnymi lub nieprawidłowościami w innych parametrach laboratoryjnych. Zaleca się monitorowanie wzrostu i rozwoju kości u dzieci i młodzieży.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy całkowitej lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie dazatynibu w osoczu

Z badań przeprowadzonych *in vitro* wynika, że dazatynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie dazatynibu i produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny, soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się ogólnoustrojowego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib (patrz punkt 4.2).

Biorąc pod uwagę badania *in vitro*, dazatynib, w stężeniach istotnych klinicznie, wiąże się z białkami osocza w około 96%. Nie wykonano badań oceniających interakcje dazatynibu z innymi produktami leczniczymi wiążącymi się z białkami. Potencjał wypierania i jego kliniczne znaczenie nie są znane.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie dazatynibu w osoczu

W przypadku, gdy dazatynib był podany po uprzednim 8 dniowym podawaniu wieczorem 600 mg ryfampicyny, leku silnie indukującego CYP3A4, pole pod krzywą (AUC) dazatynibu zmniejszyło się o 82%. Inne produkty lecznicze zwiększające aktywność CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub produkty roślinne zawierające ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) mogą także zwiększać metabolizm i zmniejszać stężenie dazatynibu w osoczu. Dlatego, nie zaleca się stosowania silnych induktorów CYP3A4 z dazatynibem.

W przypadku pacjentów, u których wskazane jest stosowanie ryfampicyny lub innych induktorów CYP3A4, należy stosować alternatywne produkty lecznicze o słabszym działaniu indukującym enzymy. Dozwolone jest jednoczesne stosowanie deksametazonu, słabego induktora CYP3A4, z dazatynibem; przewiduje się, że w przypadku jednoczesnego stosowania deksametazonu AUC dla dazatynibu zmniejszy się o około 25%, co prawdopodobnie nie będzie miało znaczenia klinicznego.

Antagoniści receptora histaminowego typu 2 oraz inhibitory pompy protonowej

Przewlekłe hamowanie wydzielania żołądkowego, przez antagonistów H₂ lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może, prawdopodobnie, zmniejszać ekspozycję na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę leku zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki produktu SPRYCEL zmniejszało ekspozycję na dazatynib o 61%. W badaniu na 14 zdrowych ochotnikach, którym podano pojedynczą dawkę 100 mg produktu SPRYCEL w 22 godziny po 4-dniowym podawaniu 40 mg omeprazolu w stanie stacjonarnym, stwierdzono zmniejszenie wartości AUC dazatynibu o 43% i wartości C_{max} dazatynibu o 42%. U pacjentów leczonych produktem SPRYCEL, zamiast stosowania antagonistów receptora H₂ lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zobojętniające sok żołądkowy (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Z danych nieklinicznych wynika, że rozpuszczalność dazatynibu zależy od pH. Równoczesne podanie wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu z produktem SPRYCEL u zdrowych ochotników zmniejszało AUC pojedynczej dawki produktu SPRYCEL o 55%, a C_{max} o 58%. Jednakże, w przypadku podawania leków zobojętniających kwas żołądkowy 2 godziny przed dawką

jednorazową produktu SPRYCEL nie obserwowano żadnych istotnych zmian w stężeniu lub w ekspozycji na dazatynib. W związku z tym, leki zubożniające mogą być podawane do 2 godzin przed lub w 2 godziny po podaniu produktu SPRYCEL (patrz punkt 4.4).

Substancje czynne, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem dazatynibu

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratów CYP3A4 może zwiększyć ekspozycję na substrat CYP3A4. W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, podanie dazatynibu w dawce 100 mg zwiększało ekspozycję na symwastatynę, która jest znanym substratem CYP3A4, przez zwiększenie AUC o 20% oraz C_{max} o 37%. Nie można wykluczyć, że działanie to jest silniejsze po wielokrotnym podaniu dazatynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując substraty CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (jak np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydil lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) u pacjentów otrzymujących produkt dazatynibu (patrz punkt 4.4).

Z danych *in vitro* wynika możliwe ryzyko interakcji z substratami CYP2C8, takimi jak glitazony.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zarówno mężczyźni aktywni seksualnie, jak i kobiety w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Na podstawie danych dotyczących stosowania u ludzi istnieje podejrzenie, że dazatynib wywołuje wady wrodzone, w tym wady cewy nerwowej i ma szkodliwe działanie farmakologiczne na płód, gdy jest podawany podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu SPRYCEL nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia dazatynibem. W przypadku stosowania produktu SPRYCEL w czasie ciąży, pacjentka musi być poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Dane dotyczące wydzielania dazatynibu w mleku kobiecym lub mleku zwierząt są niewystarczające/ograniczone. Dane fizyko-chemiczne oraz dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne dotyczące dazatynibu wskazują na wydzielanie z mlekiem kobiecym, w związku z czym nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia z użyciem produktu SPRYCEL należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach leczenie dazatynibem nie miało wpływu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3). Lekarze i inni pracownicy ochrony zdrowia powinni udzielić porad pacjentom płci męskiej w odpowiednim wieku na temat możliwego wpływu produktu SPRYCEL na płodność, przy czym porady te mogą uwzględniać możliwość oddania nasienia do banku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

SPRYCEL wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia w trakcie leczenia dazatynibem takich działań niepożądanych jak zawroty głowy lub zaburzenia widzenia. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane opisane poniżej dotyczą ekspozycji na SPRYCEL stosowany w monoterapii, we wszystkich dawkach ocenianych w badaniach klinicznych (N=2900), w tym u 324 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 2388 dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu z CML w fazie przewlekłej lub zaawansowanej, lub z Ph+ ALL oraz 188 dzieci i młodzieży.

U 2712 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL, mediana czasu leczenia wynosiła 19,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca). W randomizowanym badaniu obejmującym pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana czasu leczenia wynosiła około 60 miesięcy. U 1618 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej mediana czasu leczenia wynosiła 29 miesięcy (zakres 0 do 92,9 miesiąca). U 1094 dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL mediana czasu leczenia wynosiła 6,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca). Spośród 188 pacjentów w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży mediana czasu leczenia wynosiła 26,3 miesiąca (zakres 0 do 99,6 miesiąca). W podgrupie obejmującej 130 dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej leczonych produktem SPRYCEL mediana czasu leczenia wynosiła 42,3 miesiąca (zakres 0,1 do 99,6 miesiąca).

U większości pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w pewnym okresie leczenia występowały działania niepożądane. W ogólnej populacji 2712 pacjentów leczonych produktem SPRYCEL, u 520 (19%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu SPRYCEL u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP był podobny do profilu bezpieczeństwa w populacji dorosłych, bez względu na postać farmaceutyczną, z wyjątkiem braku opisanych przypadków wysięku osierdziowego, wysięku opłucnowego, obrzęku płuc czy nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży. Ze 130 dzieci i młodzieży z CML CP leczonych produktem SPRYCEL u 2 (1,5%) wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych leczonych produktem SPRYCEL w monoterapii oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiły następujące działania niepożądane, z wyjątkiem nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, (Tabela 5.). Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5.: Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Bardzo często</i>	zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne)
<i>Często</i>	zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem Herpes (w tym cytomegalowirusem - CMV), zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa (w tym niezbyt częste przypadki zakończone zgonem)
<i>Częstość nieznana</i>	reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często</i>	mielosupresja (w tym niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość)
<i>Często</i>	neutropenią z gorączką
<i>Niezbyt często</i>	powiększenie węzłów chłonnych, limfopenia
<i>Rzadko</i>	aplazja układu czerwokrwinkowego

Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
<i>Rzadko</i>	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia endokrynologiczne	
<i>Niezbyt często</i>	niedoczynność tarczycy
<i>Rzadko</i>	nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często</i>	zaburzenia łaknienia ^a , hiperurykemia
<i>Niezbyt często</i>	zespół rozpadu guza, odwodnienie, hipoalbuminemia, hipercholesterolemia
<i>Rzadko</i>	cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często</i>	depresja, bezsenność
<i>Niezbyt często</i>	lęk, stan splątania, niestabilność emocjonalna, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często</i>	bóle głowy
<i>Często</i>	neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność
<i>Niezbyt często</i>	krwawienie w OUN ^{*b} , omdlenie, drżenia, niepamięć, zaburzenia równowagi
<i>Rzadko</i>	udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII, otępienie, ataksja
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchość oczu
<i>Niezbyt często</i>	upośledzenie widzenia, zapalenia spojówek, światłowstręt, nasilone łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Często</i>	szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	utrata słuchu, zawroty głowy
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^{*c} , wysięk osierdziowy*, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca
<i>Niezbyt często</i>	zawał serca (czasem zakończony zgonem)*, wydłużenie odstępu QT*, zapalenie osierdzia, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca, nieprawidłowości załamka T w EKG, zwiększenie aktywności troponiny
<i>Rzadko</i>	przerost prawej komory, zapalenia mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy, wydłużenie odstępu PR w elektrokardiogramie, choroba wieńcowa, zapalenie opłucnej i osierdzia
<i>Częstość nieznana</i>	migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	krwotok ^{*d}
<i>Często</i>	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica
<i>Rzadko</i>	zakrzepica żył głębokich, zatorowość, sinica marmurkowata
<i>Częstość nieznana</i>	mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo często</i>	wysięk w jamie opłucnej*, duszność
<i>Często</i>	obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc, kaszel
<i>Niezbyt często</i>	nadciśnienie tętnicze płucne, skurcz oskrzeli, astma, chłonnokotok*
<i>Rzadko</i>	zakrzepica płucna, ostry zespół zaburzeń oddychania
<i>Częstość nieznana</i>	śródmiażdżowa choroba płuc

Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często</i>	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
<i>Często</i>	krwawienie z przewodu pokarmowego*, zapalenie okrężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej
<i>Niezbyt często</i>	zapalenie trzustki (w tym ostre zapalenie trzustki), owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, dysfagia, choroba refluksowa przełyku
<i>Rzadko</i>	gastroenteropatia związana z utratą białka, niedrożność jelita, przetoka odbytu
<i>Częstość nieznana</i>	śmiertelne krwawienie z przewodu pokarmowego*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Niezbyt często</i>	zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, cholestaza
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często</i>	wysypka skórna ^e
<i>Często</i>	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
<i>Niezbyt często</i>	agranulocytowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodysezieji dłoniowo-podeszwowej, zaburzenia dotyczące włosów
<i>Rzadko</i>	leukoklastyczne zapalenie naczyń, zwłóknienie skóry
<i>Częstość nieznana</i>	zespół Stevensa-Johnsona ^f
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często</i>	bóle kostno-mięśniowe ^g
<i>Często</i>	bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni
<i>Niezbyt często</i>	rabdomioliza, martwica kości, zapalenie mięśni, zapalenie ścięgien, zapalenie stawów
<i>Rzadko</i>	opóźnienie zrastania się nasad kości ^h , opóźnienie wzrostu ^h
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	zaburzenie czynności nerek (w tym niewydolność nerek), częste oddawanie moczu, proteinuria
<i>Częstość nieznana</i>	zespół nerczycowy
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
<i>Rzadko</i>	aborcja
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	obrzęk obwodowy ⁱ , zmęczenie, gorączka, obrzęk twarzy ^j
<i>Często</i>	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony ^{*k} , dreszcze
<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, inne obrzęki powierzchniowe ^l
<i>Rzadko</i>	zaburzenia chodu
Badania diagnostyczne	
<i>Często</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
<i>Niezbyt często</i>	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	stłuczenia

^a W tym zmniejszenie apetytu, wczesne uczucie sytości, zwiększenie apetytu.

^b W tym krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podwardówkowy i krwotok podwardówkowy.

^c W tym zwiększone stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego, zaburzenia czynności komórek, zaburzenie czynności lewej komory, zaburzenie czynności prawej komory, niewydolność serca, ostra niewydolność serca, przewlekła

- niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomiopatia zastoinowa, niedomoga rozkurczowa, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa, niewydolność lewej komory, niewydolność prawej komory, zmniejszona ruchliwość komór.
- ^d Bez krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień w OUN, te działania niepożądane wymieniono odpowiednio w „Zaburzeniach żołądka i jelit” i „Zaburzeniach układu nerwowego”.
- ^e W tym wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszcząca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, potówki, łuszczyca krostkowa, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry, toksyczne wykwity skórne, pokrzywka pęcherzykowa i wysypka pochodzenia naczyniowego.
- ^f Po wprowadzeniu do obrotu, odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona. Nie można było ustalić, czy te śluzówkowo-skinne działania niepożądane były bezpośrednio związane z produktem SPRYCEL czy z produktami leczniczymi stosowanymi jednocześnie.
- ^g W trakcie leczenia lub po jego przerwaniu odnotowano ból mięśniowo-szkieletowy.
- ^h W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży częstość występowania odnotowana jako często.
- ⁱ Obrzęk opadowy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy.
- ^j Obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk warg, obrzęk płamki, obrzęk ust, obrzęk oczodołu, obrzęk okołoczodołowy, opuchnięcie twarzy.
- ^k Przeciążenie płynami, zatrzymanie płynów, obrzęki w przewodzie pokarmowym, obrzęk uogólniony, obrzęki obwodowe, obrzęk, obrzęk z powodu choroby serca, wysięk okołonerkowy, obrzęk pozabiegowy, obrzęk trzewny.
- ^l Opuchnięcie narządów płciowych, obrzęk w miejscu nacięcia, obrzęk narządów płciowych, obrzęk prącia, opuchnięcie prącia, obrzęk moszny, opuchnięcie skóry, opuchnięcie jądra, opuchnięcie sromu i pochwy.
- * Dodatkowe dane patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Mielosupresja

Leczenie produktem SPRYCEL jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości. Występują one wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej (patrz punkt 4.4).

Krwawienia

U pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL zgłoszono działania niepożądane związane z krwawieniem po stosowanym leczeniu, począwszy od wybroczyn i krwawienia z nosa po krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4).

Retencja płynów

Różne działania niepożądane, takie jak wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk osierdziowy z obrzękiem powierzchownym lub bez, można określić łącznie jako „zatrzymanie płynów”. W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, po co najmniej 60 miesiącach obserwacji, działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów po leczeniu dazatynibem obejmowały wysięk opłucnowy (28%), obrzęki powierzchowne (14%), nadciśnienie płucne (5%), obrzęk uogólniony (4%) i wysięk osierdziowy (4%). Zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca i obrzęk płuc odnotowano u < 2% pacjentów.

Skumulowana w czasie częstość występowania wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) u pacjentów leczonych dazatynibem wynosiła 10% po 12 miesiącach, 14% po 24 miesiącach, 19% po 36 miesiącach, 24% po 48 miesiącach i 28% po 60 miesiącach. Nawrotowy wysięk opłucnowy wystąpił łącznie u 46 pacjentów leczonych dazatynibem. U siedemnastu pacjentów wystąpiły 2 osobne działania niepożądane, u 6 wystąpiły 3 działania niepożądane, u 18 od 4 do 8 działań niepożądanych, a u 5 > 8 epizodów wysięku opłucnowego.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego stopnia 1. lub 2. wynosiła 114 tygodni (zakres 4 do 299 tygodni). Wysięk opłucnowy związany z dazatynibem oceniono jako ciężki (stopnia 3. lub 4.) u mniej niż 10% pacjentów z wysiękiem opłucnowym. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego stopnia ≥ 3 wynosiła 175 tygodni (zakres 114 do 274 tygodni). Mediana czasu trwania związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) wynosiła 283 dni (około 40 tygodni).

Wysięk opłucnowy był zazwyczaj odwracalny i ustępował po odstawieniu produktu SPRYCEL i zastosowaniu diuretyków lub innych odpowiednich metod leczenia wspomagającego (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wśród pacjentów leczonych dazatynibem, u których wystąpił związany z lekiem wysięk opłucnowy (n=73), u 45 (62%) przerwano podawanie leku, a u 30 (41%) zmniejszono jego

dawkę. Dodatkowo 34 (47%) pacjentów otrzymało diuretyki, 23 (32%) otrzymało kortykosteroidy, a 20 (27%) otrzymało zarówno kortykosteroidy, jak i diuretyki. U dziewięciu (12%) pacjentów wykonano terapeutyczny drenaż jamy opłucnej.

Sześć procent pacjentów leczonych dazatynibem przerwało leczenie z powodu związanego z lekiem wysięku opłucnowego.

Wysięk opłucnowy nie miał niekorzystnego wpływu na zdolność pacjentów do uzyskania odpowiedzi.

Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem opłucnowym u 96% uzyskano odpowiedź cCCyR, u 82% – MMR, a u 50% osiągnięto odpowiedź MR4.5 pomimo przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki.

Dodatkowe informacje na temat pacjentów z CML w fazie przewlekłej oraz z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL przedstawiono w punkcie 4.4.

U pacjentów z wysiękiem w jamie opłucnej odnotowano przypadki chłonnokotoku. Niektóre przypadki chłonnokotoku ustąpiły po odstawieniu dazatynibu, przerwaniu stosowania lub po zmniejszeniu dawki, niemniej jednak większość przypadków wymagała dodatkowego leczenia.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem. W tych przypadkach TNP było zgłaszane po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad roku leczenia. Pacjenci, u których zgłaszano występowanie TNP podczas leczenia dazatynibem, zwykle przyjmowali inne produkty lecznicze lub występowały u nich choroby współistniejące z podstawową chorobą nowotworową. U pacjentów z TNP obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po zaprzestaniu leczenia dazatynibem.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony produktem SPRYCEL miał QTcF > 500 msec po co najmniej 12 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.4). Nie zgłoszono żadnych dodatkowych pacjentów z wartością QTcF > 500 msec po co najmniej 60 miesiącach obserwacji.

W 5 badaniach klinicznych II fazy u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, kilkakrotne zapisy EKG wykonywane przed przystąpieniem do leczenia i we wcześniej wyznaczonych odstępach czasowych, wykonano u 865 pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Wyniki badań EKG odczytywano centralnie. Obliczając długość odstępu QT stosowano poprawkę, uwzględniającą częstość rytmu serca, zgodnie ze wzorem Fridericia. We wszystkich punktach czasowych w 8. dniu od rozpoczęcia podawania leku, średnia zmiana odstępu QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 4 - 6 msec, przy górnym 95% przedziale ufności < 7 msec. W badaniach klinicznych u 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, którzy otrzymywali produkt SPRYCEL zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie QTcF > 500 msec (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane związane z sercem

Pacjentów z czynnikami ryzyka lub z chorobą serca w wywiadzie należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca oraz należy w odpowiedni sposób oceniać i leczyć (patrz punkt 4.4).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w fazie przewlekłej CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem (mediana czasu leczenia 30 miesiące), częstość występowania wysięku w jamie opłucnej i zastoinowej niewydolność serca/zaburzenia czynności serca była mniejsza u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w dawce 100 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w dawce 70 mg

podawanej dwa razy na dobę. Również mielosupresję obserwowano rzadziej w leczonych grupach po podaniu 100 mg raz na dobę (patrz poniżej Badania diagnostyczne). Mediana czasu leczenia w grupie z zastosowaniem dawki 100 mg raz na dobę wynosiła 37 miesięcy (zakres 1–91 miesięcy). Skumulowana częstość występowania wybranych działań niepożądanych, które zaobserwowano po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę, przedstawiono w Tabeli 6a.

Tabela 6a: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania (nietolerancja lub oporność na imatynib w fazie przewlekłej CML)^a

	Co najmniej 2-letni okres obserwacji		Co najmniej 5-letni okres obserwacji		Co najmniej 7-letni okres obserwacji	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Odsetek pacjentów (%)					
Biegunka	27	2	28	2	28	2
Retencja płynów	34	4	42	6	48	7
Obrzęk powierzchniowy	18	0	21	0	22	0
Wysięk opłucnowy	18	2	24	4	28	5
Obrzęk uogólniony	3	0	4	0	4	0
Wysięk osierdziowy	2	1	2	1	3	1
Nadciśnienie płucne	0	0	0	0	2	1
Krwotok	11	1	11	1	12	1
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2	1	2	1	2	1

^a Wyniki badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania w populacji z zastosowaniem zalecanej dawki początkowej 100 mg raz na dobę (n=165)

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej i Ph+ ALL, mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy dla fazy akceleracji w CML, 3 miesiące dla mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML, 4 miesiące dla limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML i 3 miesiące dla Ph+ ALL. Wybrane działania niepożądane, które zaobserwowano po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej 140 mg raz na dobę przedstawiono w Tabeli 6b. Oceniano również schemat dawkowania 70 mg dwa razy na dobę. Schemat dawkowania 140 mg raz na dobę miał profil skuteczności porównywalny ze schematem dawkowania 70 mg dwa razy na dobę, lecz z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

Tabela 6b: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: CML w fazie zaawansowanej i Ph+ ALL^a

Zalecane określenie	140 mg raz na dobę n = 304	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
	Odsetek pacjentów (%)	
Biegunka	28	3
Retencja płynów	33	7
Obrzęk powierzchowny	15	< 1
Wysięk opłucnowy	20	6
Obrzęk uogólniony	2	0
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	1	0
Wysięk osierdziowy	2	1
Obrzęk płuc	1	1
Krwotok	23	8
Krwawienie z przewodu pokarmowego	8	6

^a Wyniki badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania w populacji z zastosowaniem zalecanej dawki początkowej 140 mg raz na dobę (n=304) w 2-letnim okresie końcowej obserwacji.

^b W tym zaburzenia czynności komór, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomiopatia zastoinowa, niedomoga rozkurczowa, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa.

Ponadto, przeprowadzono dwa badania w grupie 161 u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL, którym podawano produkt SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią. W badaniu głównym wzięło udział 106 dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali produkt SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią w sposób ciągły. W badaniu wspomagającym wzięło udział 55 dzieci i młodzieży, z czego 35 pacjentów otrzymywało produkt SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie leczenia przerywanego (dwa tygodnie leczenia, a następnie jeden do dwóch tygodni bez leczenia), a 20 pacjentów otrzymywało produkt SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią w sposób ciągły. W grupie 126 dzieci i młodzieży z Ph+ ALL leczonych produktem SPRYCEL w sposób ciągły, mediana czasu leczenia wynosiła 23,6 miesiąca (zakres 1,4 do 33 miesięcy).

U 2 (1,6%) ze 126 dzieci i młodzieży z Ph+ ALL leczonych w sposób ciągły wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W Tabeli 7. wymieniono działania niepożądane występujące w tych dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z częstością $\geq 10\%$ u pacjentów leczonych w sposób ciągły. Warto zauważyć, że wysięk opłucnowy odnotowano u 7 (5,6%) pacjentów w tej grupie i dlatego też nie został ujęty w tabeli.

Tabela 7.: Działania niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ dzieci i młodzieży z Ph+ ALL leczonych produktem SPRYCEL w sposób ciągły w skojarzeniu z chemioterapią (N=126)^a

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów (%)	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Neutropenia z gorączką	27,0	26,2
Nudności	20,6	5,6
Wymioty	20,6	4,8
Ból brzucha	14,3	3,2
Biegunka	12,7	4,8
Gorączka	12,7	5,6
Bóle głowy	11,1	4,8
Zmniejszone łaknienie	10,3	4,8
Zmęczenie	10,3	0

^a W badaniu głównym łącznie 24 ze 106 pacjentów stosowało proszek do sporządzania zawiesiny doustnej przynajmniej raz, z czego 8 pacjentów stosowało wyłącznie proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Hematologia

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, po co najmniej 12 miesiącach obserwacji stwierdzono następujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%). Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączne wskaźniki występowania neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości wynosiły, odpowiednio 29%, 22% i 13%.

U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej leczonych produktem SPRYCEL, u których stwierdzono mielosupresję stopnia 3. lub 4., powrót do stanu wyjściowego następował zwykle po krótkim zaprzestaniu podawania i (lub) zmniejszeniu dawki, natomiast u 1,6% pacjentów, po co najmniej 12 miesiącach obserwacji, zaprzestano leczenia na stałe. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny wskaźnik zaprzestania leczenia na stałe z powodu mielosupresji stopnia 3. lub 4. wynosił 2,3%.

U pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stwierdzano zgodnie niedobór krwinek (małopłytkowość, neutropenię oraz niedokrwistość). Jednakże, występowanie niedoboru krwinek było oczywiście zależne od stadium choroby. Częstość występowania zaburzeń hematologicznych stopnia 3. lub 4. przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8.: Zaburzenia hematologiczne stopnia 3./4. wg CTC w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem^a

	Faza przewlekła (n= 165) ^b	Faza akceleracji (n= 157) ^c	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 74) ^c	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego i Ph+ ALL (n= 168) ^c
	Odsetek pacjentów (%)			
Wskaźniki hematologiczne				
Neutropenia	36	58	77	76
Małopłytkowość	23	63	78	74
Niedokrwistość	13	47	74	44

^a Wyniki badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania odnotowane w 2-letnim okresie obserwacji.

^b Wyniki badania CA180-034 w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę.

^c Wyniki badania CA180-035 w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 140 mg raz na dobę.

Stopnie wg CTC: neutropenia (stopień 3. $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, stopień 4. $< 0,5 \times 10^9/l$); małopłytkowość (stopień 3. $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, stopień 4. $< 25 \times 10^9/l$); niedokrwistość (hemoglobina stopień 3. $\geq 65 - < 80$ g/l, stopień 4. < 65 g/l).

Łączne wskaźniki dotyczące cytopenii stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę były podobne po 2 i 5 latach, w tym dla: neutropenii (35% vs. 36%), małopłytkowości (23% vs. 24%) i niedokrwistości (13% vs. 13%).

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego stopnia 3. lub 4., powrót wartości morfotycznych krwi do normy następował w większości przypadków po krótkim okresie wstrzymania leku i (lub) zmniejszenia dawki. W przypadku 5% pacjentów konieczne było całkowite zakończenie podawania preparatu. W przeważającej części pacjenci kontynuowali leczenie bez nawrotu objawów supresji szpiku kostnego.

Biochemia

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, hipofosfatemię stopnia 3. lub 4. stwierdzono u 4% pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, a zwiększenie aktywności transaminaz oraz stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. stwierdzono u $\leq 1\%$ pacjentów po co najmniej 12 miesiącach obserwacji. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny wskaźnik występowania hipofosfatemii stopnia 3. lub 4. wynosił 7%, zwiększonego stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. wynosił 1%, a zwiększenia aktywności transaminaz stopnia 3. lub 4. pozostał na poziomie 1%. Nie zaprzestano leczenia produktem SPRYCEL z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

2-letni okres obserwacji

Podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u 1% pacjentów z CML (opornych na lub nietolerujących imatynibu) w fazie przewlekłej, natomiast u 1 do 7% pacjentów z zaawansowanymi postaciami CML oraz z Ph+ ALL. Poziomy te wyrównywały się zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w fazie przewlekłej CML podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u $\leq 1\%$ pacjentów z podobnie małą częstością w czterech leczonych grupach. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w fazie zaawansowanej CML i Ph+ ALL, podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u od 1% do 5% pacjentów w grupach badanych.

U około 5% pacjentów leczonych SPRYCEL, u których wyjściowe stężenie wapnia w surowicy krwi było prawidłowe, w którymś momencie leczenia występowała przemijająca hipokalcemia stopnia 3. lub 4. W przeważającej większości przypadków nie obserwowano związku pomiędzy obniżeniem stężenia wapnia a objawami klinicznymi. U pacjentów z hipokalcemią stopnia 3. lub 4. uzyskiwano zazwyczaj prawidłowe stężenie wapnia po doustnej suplementacji wapniem. Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3 i 4 obserwowano u pacjentów we wszystkich fazach CML, ale u pacjentów z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ ALL ze zwiększoną częstością. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 3. lub 4. obserwowano u $< 1\%$ pacjentów w fazie przewlekłej CML, a u pacjentów w fazie zaawansowanej CML ze wzrastającą częstością od 1 do 4%.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL stosowanego w monoterapii u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP był porównywalny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu SPRYCEL u dorosłych oraz oczekiwanymi działaniami związanymi z chemioterapią, z wyjątkiem niższego odsetka przypadków wysięku opłucnowego u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych.

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z CML częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zgodna ze znanym profilem parametrów laboratoryjnych u dorosłych.

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z ALL częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zgodna ze znanym profilem parametrów laboratoryjnych u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką stosujących chemioterapię zasadniczą.

Szczególne populacje

Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL u osób w podeszłym wieku i w populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie częściej obserwowanych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, wysięk opłucnowy, duszność, kaszel, krwotok w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, zaburzenia apetytu jest bardziej prawdopodobne i wystąpienie rzadziej obserwowanych działań niepożądanych takich jak wzdęcia, zawroty głowy, wysięk osierdziowy, zastoinowa niewydolność serca, zmniejszenie masy ciała jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy ich dokładnie monitorować (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu SPRYCEL w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Największe przedawkowanie po podaniu 280 mg na dobę przez jeden tydzień opisano u dwóch pacjentów i u obu stwierdzono istotne zmniejszenie ilości płytek. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), pacjenci, którzy przyjmują dawkę większą niż zalecana powinni być ściśle monitorowani w kierunku mielosupresji i należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01EA02

Farmakodynamika

Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFR β . Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

Mechanizm działania

In vitro, dazatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej jak i odpornej na imatynib. Badania przedkliniczne wskazują, że dazatynib może przełamać oporność wynikającą ze zwiększonej ekspresji BCR-ABL, z mutacji domeny kinazy BCR-ABL, aktywacji alternatywnych dróg sygnalizacyjnych obejmujących kinazy rodziny SRC (LYN, HCK) oraz zwiększoną ekspresję genu determinującego oporność wielolekową. Dodatkowo, dazatynib hamuje kinazy rodziny SRC w stężeniach subnanomolarnych.

In vivo, w kilku oddzielnych eksperymentach z zastosowaniem mysiego modelu CML, dazatynib zapobiegał progresji fazy przewlekłej CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami CML przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach I fazy uzyskano odpowiedź hematologiczną i cytogenetyczną we wszystkich fazach CML i w Ph⁺ ALL u pierwszych 84 pacjentów, którzy byli leczeni i obserwowani aż do 27 miesięcy. Odpowiedź była trwała w przypadku wszystkich faz CML i Ph⁺ ALL.

Przeprowadzono cztery otwarte badania kliniczne II fazy, z jednym ramieniem, bez grupy kontrolnej, w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję imatynibu. Przeprowadzono także jedno nieporównawcze badanie z randomizacją pacjentów w fazie przewlekłej, u których nie uzyskano odpowiedzi po wstępnym leczeniu imatynibem w dawce 400 lub 600 mg. Początkowa dawka wynosiła 70 mg dazatynibu dwa razy na dobę. Dopuszczalne były zmiany dawki w celu poprawy skuteczności działania lub opanowania toksyczności (patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono dwa randomizowane, otwarte badania III fazy oceniające skuteczność dazatynibu podawanego raz na dobę w porównaniu do dazatynibu podawanego dwa razy na dobę. Ponadto przeprowadzono jedno otwarte, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej.

Skuteczność dazatynibu oceniana jest na podstawie odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych.

Trwałość odpowiedzi i oszacowany wskaźnik przeżycia dostarcza dodatkowych dowodów klinicznej skuteczności dasatinibu.

Badaniami klinicznymi objęto 2712 pacjentów, 23% spośród nich miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat.

Faza przewlekła CML - Pacjenci nowo zdiagnozowani

Przeprowadzono międzynarodowe, otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej produkt SPRYCEL w dawce 100 mg raz na dobę lub imatynib w dawce 400 mg raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym był procent potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. complete cytogenetic response, cCCyR) w ciągu 12 miesięcy. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania cCCyR (miara trwałości odpowiedzi), czas do wystąpienia cCCyR, odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (ang. major molecular response, MMR), czas do wystąpienia MMR, czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression free survival, PFS) i całkowite przeżycie (ang. overall survival, OS). Inne istotne wyniki skuteczności obejmowały odsetek chorych z CCyR i z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR). Badanie jest w toku.

Do badanych grup zrandomizowano 519 pacjentów: 259 do produktu SPRYCEL i 260 do imatynibu. Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona między obu badanymi grupami w odniesieniu do wieku (mediana wieku wynosiła 46 lat w grupie produktu SPRYCEL i 49 lat w grupie imatynibu; odpowiednio, 10% i 11% stanowili pacjenci w wieku 65 lat i więcej), płci (kobiety odpowiednio 44% i 37%) i rasy (odpowiednio, 51% i 55% rasa kaukaska; 42% i 37% rasa azjatycka). Na początku badania rozkład wg skali Hasforda był podobny w grupach otrzymujących produkt SPRYCEL i imatynib (odpowiednio, niskie ryzyko: 33% i 34%; pośrednie ryzyko 48% i 47%; wysokie ryzyko: 19% i 19%).

W minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, 85% pacjentów randomizowanych do grupy produktu SPRYCEL i 81% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzeszanie leczenia w ciągu 12 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 3% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 5% pacjentów leczonych imatynibem.

W co najmniej 60-miesięcznym okresie obserwacji, 60% pacjentów randomizowanych do grupy produktu SPRYCEL i 63% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzeszanie leczenia w ciągu 60 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 11% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 14% pacjentów leczonych imatynibem.

Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 9. W ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia cCCyR osiągnięto u statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej SPRYCEL w porównaniu do grupy otrzymującej imatynib. Skuteczność produktu SPRYCEL konsekwentnie wykazano w różnych podgrupach, w tym dotyczących wieku, płci i stopnia ryzyka wg skali Hasforda przed rozpoczęciem leczenia.

Tabela 9.: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej

	SPRYCEL n= 259	imatynib n= 260	wartość p
Odsetek odpowiedzi (95% CI)			
Odpowiedź cytogenetyczna			
w ciągu 12 miesięcy			
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)	—
w ciągu 24 miesięcy			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
w ciągu 36 miesięcy			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
w ciągu 48 miesięcy			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
w ciągu 60 miesięcy			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Większa odpowiedź molekularna ^c			
12 miesięcy	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 miesiące	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	—
36 miesięcy	69,1% (63,1–74,7)	56,2% (49,9–62,3)	—
48 miesięcy	75,7% (70,0–80,8)	62,7% (56,5–68,6)	—
60 miesięcy	76,4% (70,8–81,5)	64,2% (58,1–70,1)	p=0,0021
Współczynnik ryzyka (HR)			
w ciągu 12 miesięcy (99,99% CI)			
Czas do cCCyR	1,55 (1,0–2,3)		p< 0,0001*
Czas do MMR	2,01 (1,2–3,4)		p< 0,0001*
Trwałość cCCyR	0,7 (0,4–1,4)		p< 0,035
w ciągu 24 miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,49 (1,22–1,82)		—
Czas do MMR	1,69 (1,34–2,12)		—
Trwałość cCCyR	0,77 (0,55–1,10)		—
w ciągu 36 miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,48 (1,22–1,80)		—
Czas do MMR	1,59 (1,28–1,99)		—
Trwałość cCCyR	0,77 (0,53–1,11)		—
w ciągu 48 miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,45 (1,20–1,77)		—
Czas do MMR	1,55 (1,26–1,91)		—
Trwałość cCCyR	0,81 (0,56–1,17)		—
w ciągu 60 miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,46 (1,20–1,77)		p=0,0001
Czas do MMR	1,54 (1,25–1,89)		p<0,0001
Trwałość cCCyR	0,79 (0,55–1,13)		p=0,1983

^a Potwierdzona pełna odpowiedź cytogenetyczna (cCCyR) jest definiowana jako odpowiedź stwierdzona w dwóch kolejnych oznaczeniach (w co najmniej 28 dniowym odstępie czasowym).

^b Pełna odpowiedź cytogenetyczna (CCyR) oceniana jest na podstawie jednorazowej oceny cytogenetycznej szpiku kostnego.

^c Większa odpowiedź molekularna (w jakimkolwiek czasie) była definiowana wg współczynnika BCR-ABL $\leq 0,1\%$ w oznaczeniu metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej ze standaryzacją zgodnie ze skalą międzynarodową. Są to łączne wskaźniki reprezentujące minimalny okres obserwacji w ciągu określonego czasu.

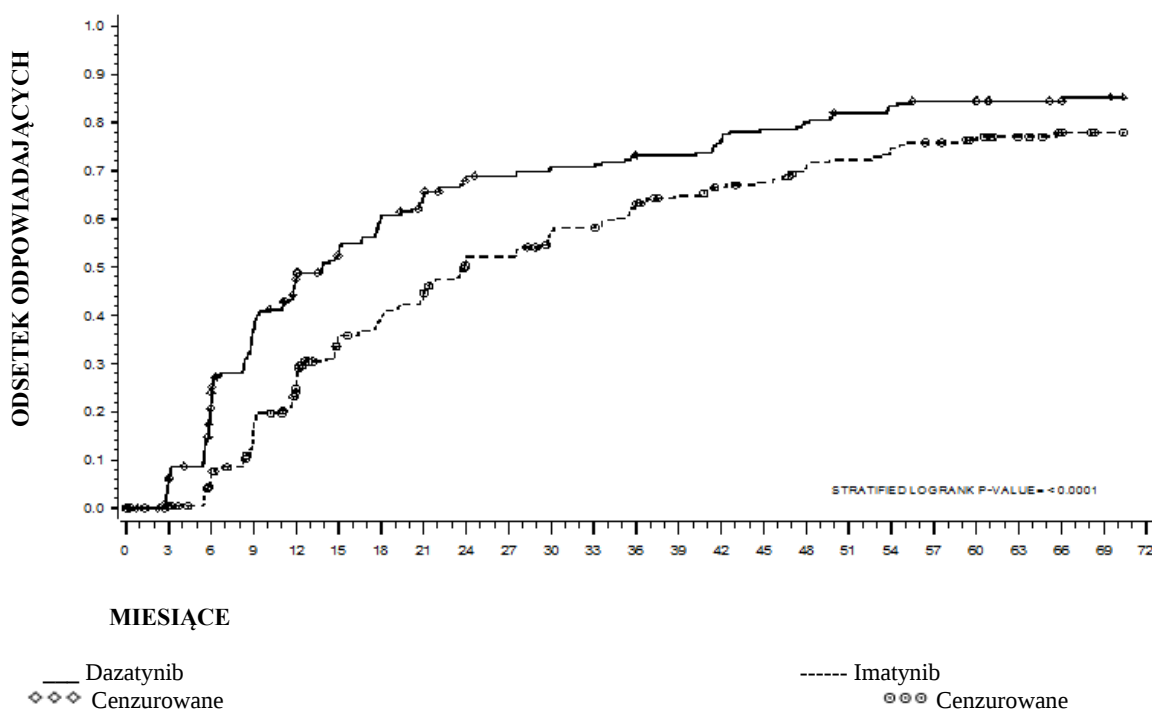
*Dostosowany do skali Hasforda i wskazujący istotność statystyczną w określonym na początku nominalnym poziomie istotności.

CI = przedział ufności

U pacjentów z potwierdzoną CCyR mediana czasu do wystąpienia cCCyR po 60-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 5,8 miesiąca w grupie imatynibu. U pacjentów z MMR mediana czasu do uzyskania MMR po 60-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 9,3 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 15,0 miesięcy w grupie imatynibu. Wyniki te są zgodne z wartościami uzyskanymi po 12, 24 i 36 miesiącach.

Czas do uzyskania odpowiedzi MMR przedstawiono graficznie na Wykresie 1. Czas do uzyskania MMR był stale krótszy u pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi imatynib.

Wykres 1.: Kaplana-Meiera estymator czasu do większej odpowiedzi molekularnej (MMR)

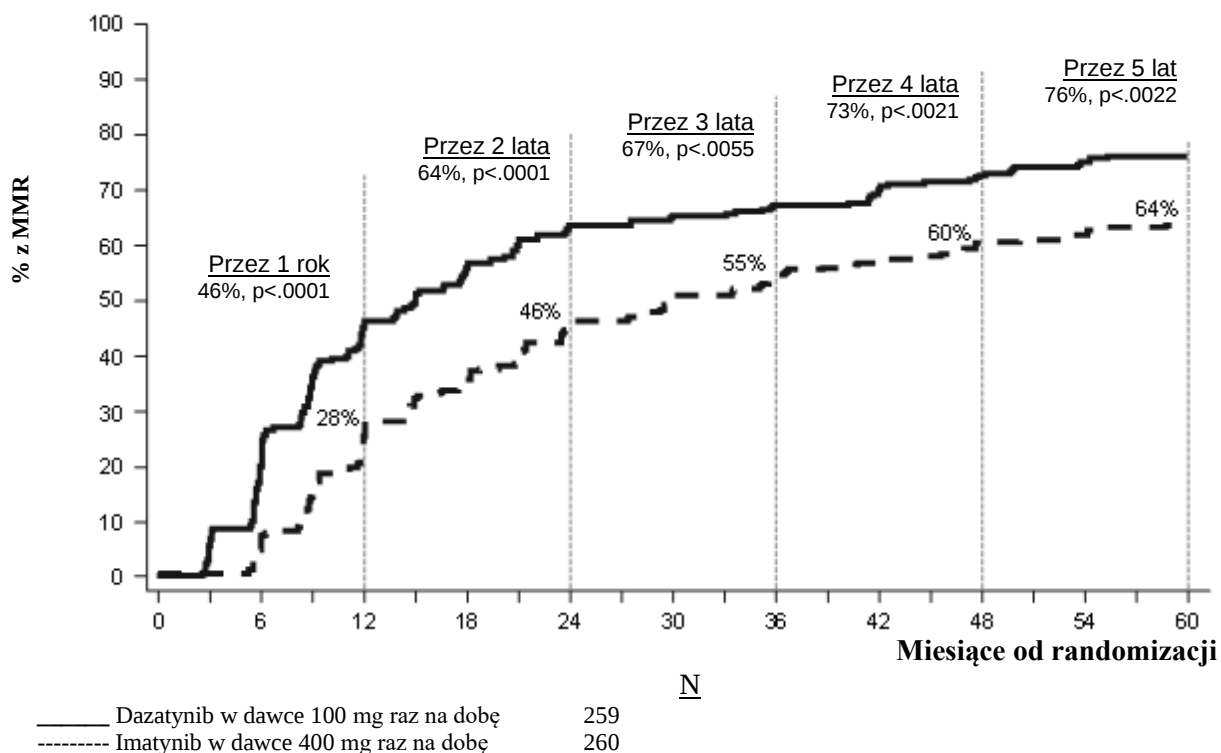


GRUPA	# ODPOWIADAJĄCY / # Z RANDOMIZACJĄ	WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA (95% CI)
Dazatynib	198/259	
Imatynib	167/260	
Dazatynib wobec imatynibu		1,54 (1,25 - 1,89)

Wskaźniki cCCyR, odpowiednio, w grupach leczonych produktem SPRYCEL i imatynibem w ciągu 3 miesięcy (54% i 30%), 6 miesięcy (70% i 56%), 9 miesięcy (75% i 63%), 24 miesięcy (80% i 74%), 36 miesięcy (83% i 77%), 48 miesięcy (83% i 79%) i 60 miesięcy (83% i 79%) były współmierne z pierwszorzędownym punktem końcowym. Wskaźniki MMR, odpowiednio, w grupach leczonych produktem SPRYCEL i imatynibem w ciągu 3 miesięcy (8% i 0,4%), 6 miesięcy (27% i 8%), 9 miesięcy (39% i 18%), 12 miesięcy (46% i 28%), 24 miesięcy (64% i 46%), 36 miesięcy (67% i 55%), 48 miesięcy (73% i 60%) i 60 miesięcy (76% i 64%) były także współmierne z pierwszorzędownym punktem końcowym.

Wskaźniki MMR w poszczególnych punktach czasowych przedstawiono graficznie na Wykresie 2. Wskaźniki MMR były stale wyższe wśród pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem.

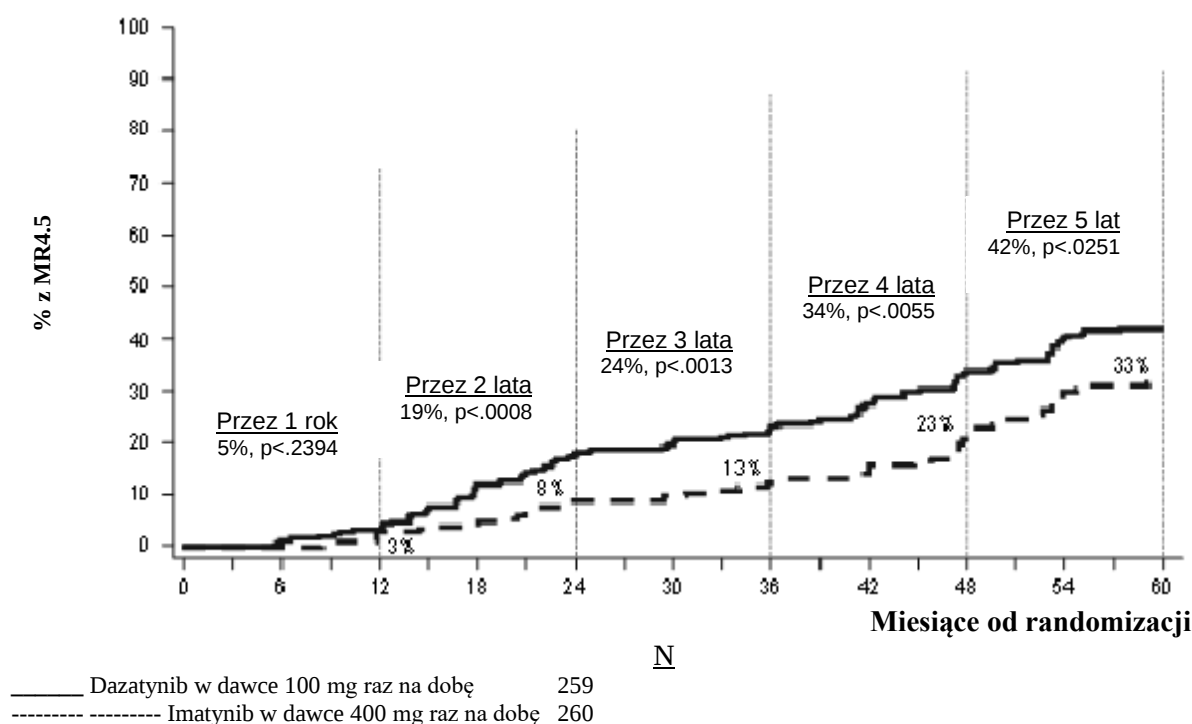
Wykres 2.: Wskaźniki MMR w czasie – wszyscy zrandomizowani pacjenci w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej



Odsetek pacjentów osiągających współczynnik BCR-ABL o wartości $\leq 0,01\%$ (zmniejszenie 4-log) w każdym czasie był większy w grupie leczonych produktem SPRYCEL w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (54,1% w stosunku do 45%). Odsetek pacjentów osiągających współczynnik BCR-ABL o wartości $\leq 0,0032\%$ (zmniejszenie 4,5-log) w każdym czasie był większy w grupie leczonych produktem SPRYCEL w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (44% w stosunku do 34%).

Wskaźniki MR4.5 w czasie przedstawiono graficznie na Wykresie 3. Odsetki MR4.5 w czasie były stale wyższe wśród pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem.

Wykres 3.: Wskaźniki MR4.5 w czasie - wszyscy zrandomizowani pacjenci w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej



Wskaźnik MMR w każdym czasie, w każdej z grup ryzyka określonych przez wskaźnik Hasforda był większy w grupie leczonych produktem SPRYCEL w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (niskiego ryzyka: 90% i 69%; pośredniego ryzyka: 71% i 65%; wysokiego ryzyka: 67% i 54%, odpowiednio).

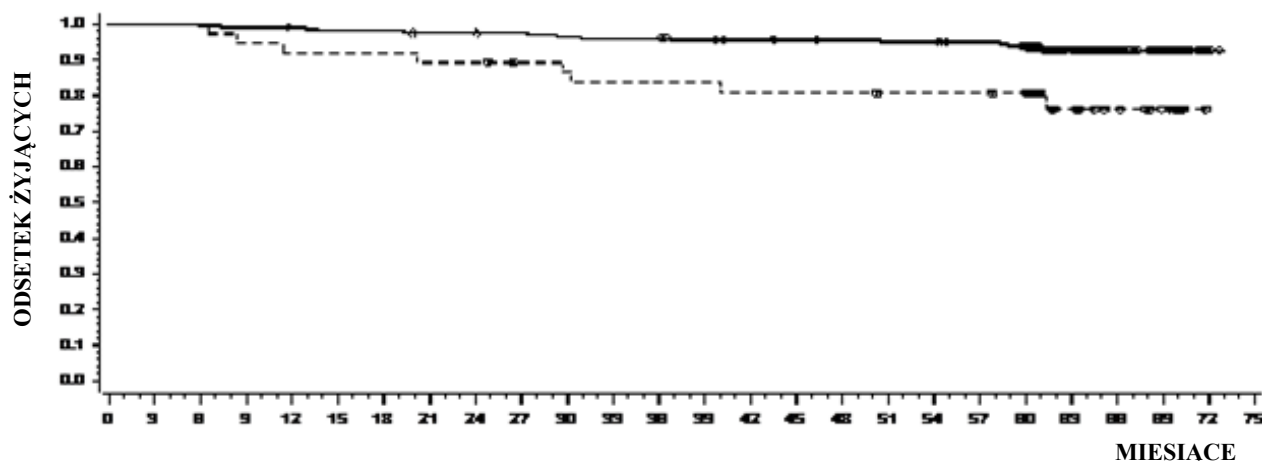
W dodatkowej analizie, więcej pacjentów leczonych dazatynibem (84%) uzyskało wczesną odpowiedź molekularną (definiowaną jako poziom BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 miesiącach) w porównaniu do pacjentów leczonych imatynibem (64%). Pacjenci uzyskujący wczesną odpowiedź molekularną mieli mniejsze ryzyko transformacji, wyższy wskaźnik czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wyższy wskaźnik całkowitego przeżycia (OS), jak przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10.: Pacjenci leczeni dazatynibem z BCR-ABL $\leq 10\%$ i $> 10\%$ po 3 miesiącach

Dazatynib N = 235	Pacjenci z BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 miesiącach	Pacjenci z BCR-ABL $> 10\%$ po 3 miesiącach
Liczba pacjentów (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformacja po 60 miesiącach, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Wskaźnik PFS po 60 miesiącach (95% CI)	92,0% (89,6; 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Wskaźnik OS po 60 miesiącach (95% CI)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

Wartość OS w poszczególnych punktach czasowych przedstawiono graficznie na Wykresie 4. Wartość OS była stale wyższa wśród pacjentów leczonych dazatynibem, u których osiągnięto poziom BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 miesiącach, niż wśród pacjentów, u których nie osiągnięto takiego poziomu.

Wykres 4.: Orientacyjny wykres całkowitego czasu przeżycia dla dazatynibu w zależności od poziomu BCR-ABL ($\leq 10\%$ lub $> 10\%$) po 3 miesiącach w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej



Pacjenci z ryzykiem zdarzeń

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

— $\leq 10\%$
◆◆◆ Cenzurowane

----- $> 10\%$
●●● Cenzurowane

GRUPA	# ZGONY / # Pacjenci	MEDIANA (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)
$> 10\%$	8/37	(. - .)

(0,12 - 0,69)

0,29

Progresję choroby definiowano jako zwiększenie liczby białych krwinek pomimo odpowiedniego leczenia, utratę CHR, częściowej CyR lub CCyR, przejście do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego lub zgon. Szacowany 60-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił 88,9% (CI: 84% - 92,4%) zarówno w grupie leczonej dazatynibem jak i imatynibem. Przejście w ciągu 60 miesięcy do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego występowało u mniejszej liczby pacjentów leczonych dazatynibem (n=8; 3%) w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem (n=15; 5,8%). Szacowany 60-miesięczny odsetek przeżyć pacjentów leczonych dazatynibem i imatynibem wynosił odpowiednio 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) i 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Nie było różnic w całkowitym czasie przeżycia (OS) (HR 1,01; 95% CI: 0,58 - 1,73; p=0,9800) i czasie przeżycia bez progresji choroby (PFS) (HR 1,00; 95% CI: 0,58 - 1,72; p=0,9998) między dazatynibem a imatynibem.

W przypadku pacjentów, którzy zgłosili progresję choroby lub przerwali leczenie dazatynibem lub imatynibem, przeprowadzono sekwencjonowanie BCR-ABL na próbkach krwi pacjentów, o ile były dostępne. W obu grupach leczenia zaobserwowano podobne wskaźniki mutacji. Mutacje wykryte wśród pacjentów leczonych dazatynibem obejmowały T315I, F317I/L i V299L. W grupie leczonych imatynibem stwierdzono odmienny zakres mutacji. W oparciu o dane *in vitro* wydaje się, że dazatynib nie jest aktywny przeciw mutacji T315I.

Faza przewlekła CML - Oporność lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie imatynibem

U pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu przeprowadzono dwa badania kliniczne. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności w tych badaniach była duża odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response, MCyR):

Badanie 1.

U pacjentów, u których wstępne leczenie imatynibem w dawce 400 lub 600 mg było nieskuteczne przeprowadzono badanie otwarte, randomizowane, nieporównawcze wieloośrodkowe. Pacjenci byli losowo przydzielani (2:1) do grupy otrzymującej dazatynib (70 mg dwa razy na dobę) lub imatynib (400 mg dwa razy na dobę). Przeniesienie do alternatywnego ramienia badania było dopuszczalne,

jeśli u pacjentów stwierdzano progresję choroby lub nietolerancję leczenia mimo zmiany dawkowania. Pierwszorzędnym punktem końcowym był MCyR w 12 tygodniu. Otrzymane wyniki obejmują grupę 150 pacjentów: 101 było randomizowanych do grupy otrzymującej dazatynib, a 49 do grupy otrzymującej imatynib (wszyscy byli oporni na imatynib). Mediana czasu od momentu rozpoznania do randomizacji wynosiła 64 miesiące dla pacjentów otrzymujących dazatynib i 52 miesiące dla pacjentów otrzymujących imatynib. Wszyscy pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni. Po wcześniejszym leczeniu imatynibem całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. complete haematologic response, CHR) po leczeniu uzyskano u 93% spośród wszystkich pacjentów. Wcześniejszą dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) po leczeniu imatynibem osiągnęło 28% pacjentów w ramieniu dazatynibu i 29% pacjentów w ramieniu imatynibu. Mediana czasu leczenia wyniosła 23 miesiące dla dazatynibu (przy 44% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej) oraz 3 miesiące dla imatynibu (przy 10% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej). Dziewięćdziesiąt trzy procent pacjentów w ramieniu dazatynibu i 82% pacjentów w ramieniu imatynibu osiągnęło całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR) przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia.

W 3 miesiącu w ramieniu dazatynibu obserwowano częściej dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) (36%) niż w ramieniu imatynibu (29%). Warto zauważyć, że w ramieniu dazatynibu 22% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (ang. complete cytogenetic response, CCyR), podczas gdy w ramieniu imatynibu tylko 8% pacjentów osiągnęło taką odpowiedź. Po dłuższym czasie leczenia i okresie obserwacji (mediana 24 miesięcy) MCyR osiągnęło 53% pacjentów leczonych dazatynibem (CCyR u 44%) i 33% pacjentów leczonych imatynibem (CCyR u 18%) przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia. Spośród pacjentów, którzy przed włączeniem do badania otrzymywali imatynib w dawce 400 mg, MCyR osiągnęło 61% pacjentów otrzymujących dazatynib i 50% pacjentów otrzymujących imatynib.

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, procent pacjentów, u których MCyR utrzymała się przez 1 rok wynosił 92% (95% CI: [85%-100%]) dla dazatynibu (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) i 74% (95% CI: [49%-100%]) dla imatynibu (CCyR 100%). Procent pacjentów, u których MCyR utrzymał się przez 18 miesięcy wynosił 90% (95% CI: [82%-98%]) dla dazatynibu (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) i 74% (95% CI: [49%-100%]) dla imatynibu (CCyR 100%).

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, procent pacjentów, którzy mieli roczny okres przeżycia bez postępu choroby (ang. progression-free survival, PFS) wynosił 91% (95% CI: [85%-97%]) dla dazatynibu i 73% (95% CI: [54%-91%]) dla imatynibu. Procent pacjentów, którzy mieli dwuletni PFS wynosił 86% (95% CI: [78%-93%]) dla dazatynibu i 65% (95% CI: [43%-87%]) dla imatynibu.

Niepowodzenie leczenia, zdefiniowane jako progresja choroby lub przeniesienie do innego programu leczenia (brak odpowiedzi, nietolerancja badanego produktu leczniczego, itp), obserwowano u 43% pacjentów z ramienia dazatynibu oraz u 82% pacjentów z ramienia imatynibu.

Procent większej odpowiedzi molekularnej (definiowanej jako BCR-ABL/kontrolowane transkrypty $\leq 0,1\%$ przez RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej) przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia wynosił 29% dla dazatynibu i 12% dla imatynibu.

Badanie 2.

U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję na imatynib przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem (tj. pacjentów, u których w czasie leczenia imatynibem, wystąpiły istotne objawy toksyczności, uniemożliwiające dalsze leczenie). Sumarycznie 387 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (288 z opornością oraz 99 z brakiem tolerancji). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wyniosła 61 miesiące. Większość pacjentów (53%) otrzymywała wcześniej imatynib przez ponad 3 lata. Większość pacjentów z opornością (72%) otrzymywała > 600 mg imatynibu. Dodatkowo do leczenia imatynibem, 35% pacjentów otrzymywała wcześniejszą chemioterapię, 65% otrzymywało wcześniej interferon, a u 10% wykonywano uprzednio przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. U trzydziestu ośmiu procent pacjentów stwierdzono obecność podstawowych mutacji, o których wiadomo, że są odpowiedzialne za oporność na imatynib. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 24 miesiąca, przy 51% pacjentów leczonych > 24 do

chwili obecnej. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11. MCyR osiągnięto u 55% pacjentów opornych na imatynib i u 82% pacjentów, którzy nie tolerowali imatynibu. Po minimalnym czasie obserwacji wynoszącym 24 miesiące, u 21 spośród 240 pacjentów, którzy osiągnęli dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) stwierdzono progresję choroby i u tych pacjentów nie osiągnięta została mediana czasu trwania dużej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, 95% (95% CI: [92%-98%]) procent pacjentów utrzymała MCyR przez 1 rok, a 88% (95% CI: [83%-93%]) utrzymała MCyR przez 2 lata. Procent pacjentów, u których CCyR utrzymał się przez 1 rok wynosił 97% (95% CI: [94%-99%]), a przez 2 lata 90% (95% CI: [86%-95%]). Czterdzieści dwa procent pacjentów opornych na imatynib, którzy nie uzyskali wcześniej MCyR po zastosowaniu imatynibu (n= 188) uzyskało MCyR po podaniu dazatynibu. Stwierdzono 45 różnych typów mutacji BCR-ABL u 38% pacjentów włączonych do tego badania. Całkowitą odpowiedź hematologiczną lub MCyR uzyskano u pacjentów z licznymi typami mutacji BCR-ABL związanymi z opornością na imatynib z wyjątkiem T315I. Procent MCyR w 2 roku był podobny, bez względu czy na początku leczenia pacjenci mieli mutacje BCR-ABL, P-loop mutacje czy nie mieli mutacji (odpowiednio 63%, 61% i 62%).

Dla pacjentów opornych na imatynib, przewidywany PFS wynosił 88% (95% CI: [84%-92%]) dla 1 roku i 75% (95% CI: [69%-81%]) dla 2 lat. Dla pacjentów, którzy nie tolerują imatynibu przewidywany PFS wynosił 98% (95% CI: [95%-100%]) dla 1 roku i 94% (95% CI: [88%-99%]) dla 2 lat.

Większa odpowiedź molekularna po 24 miesiącach wynosiła 45% (35% dla pacjentów opornych na imatynib i 74% dla pacjentów, którzy nie tolerują imatynibu).

Faza akceleracji CML

U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję imatynibu przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 174 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (161 z opornością oraz 13 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 82 miesiące. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 14 miesięcy przy 31% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 46% (oceniony u 41 pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11.

Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego CML

U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję imatynibu przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 109 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (99 z opornością oraz 10 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 48 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3,5 miesiąca przy 12% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 68% (oceniony u 19 pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11.

Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL

U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ ALL wykazujących oporność lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie imatynibem przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 48 pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (42 z opornością oraz 6 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 28 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 2% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 50% (oceniony u wszystkich 22 leczonych pacjentów z CCyR). Dodatkowo 46 pacjentów z Ph+ ALL otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (44 z opornością oraz 2 z brakiem tolerancji imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 18 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wyniosła 3 miesiące przy 7% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 52% (oceniony

u wszystkich 25 leczonych pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11. Warto zauważyć, że szybko osiągnęto dużą odpowiedź hematologiczną (MaHR) (w większości przypadków w ciągu 35 dni od pierwszej dawki dazatynibu dla pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz w ciągu 55 dni dla pacjentów z Ph+ ALL).

Tabela 11.: Skuteczność w badaniach II fazy z jednym ramieniem produktu SPRYCEL^a

	Faza przewlekła (n= 387)	Faza akceleracji (n= 174)	Mieloblasty -czna postać przełomu blastyczne- go (n= 109)	Limfoblasty -czna postać przełomu blastyczne- go (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Odpowiedź hematologiczna^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Czas trwania MaHR (%; ocena wg Kaplana Meiera)					
1 rok	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 lata	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Przeżycie (%; ocena wg Kaplana-Meiera)					
Bez postępu choroby					
1 rok	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 lata	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Sumarycznie					
1 rok	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 lata	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Dane zebrane w tej tabeli pochodzą z badań, w których dawką początkową było 70 mg podawane dwa razy na dobę.

Zalecana dawka początkowa patrz punkt 4.2.

^a Wyniki zebrane dla pierwszorzędowych punktów końcowych zostały wytłuszczone.

^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): Duża odpowiedź hematologiczna: (MaHR - Major hematologic response) = całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR - complete haematologic response) + brak objawów białaczki (NEL - no evidence of leukemia).

CHR (faza przewlekła CML): Krwinki białe (WBC) ≤ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi < 450000/mm³, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, < 20% granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

CHR (zaawansowana CML/Ph+ ALL): WBC ≤ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, ANC ≥ 1000/mm³, płytki ≥ 100000/mm³, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, < 20% bazofili w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm³ i < 1000/mm³, lub płytki krwi ≥ 20000/mm³ i ≤ 100000/mm³.

^c Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa (> 0%-35%). MCyR (0%-35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.

n/a = nie dotyczy; CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

Wyniki u pacjentów z przeszczepem szpiku po leczeniu dazatynibem nie zostały w pełni ocenione.

Badania kliniczne III fazy u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL, którzy byli oporni lub nie tolerowali imatynibu

Wykonano dwa randomizowane, otwarte badania oceniające skuteczność dazatynibu podawanego raz na dobę w porównaniu do dazatynibu podawanego dwa razy na dobę. Poniżej opisane wyniki pochodzą z co najmniej 2-letniej i 7-letniej obserwacji od rozpoczęcia leczenia dazatynibem.

Badanie 1.

W badaniu fazy przewlekłej CML, u pacjentów opornych na imatynibu, głównym punktem końcowym był MCyR. Drugorzędowym punktem końcowym był MCyR podzielony przez dawkę dobową u pacjentów opornych na imatynibu. Do innych punktów drugorzędowych należały czas trwania MCyR, PFS, całkowity czas przeżycia. Całkowiłą liczbę 670 pacjentów, z których 497 było opornych na imatynib, randomizowano do grup otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia dla wszystkich pacjentów nadal leczonych z co najmniej 5-letnim okresem obserwacji (n=205) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28-66 miesięcy). Mediana czasu leczenia dla wszystkich pacjentów po 7-letniej obserwacji wynosiła 29,8 miesięcy (zakres < 1–92,9 miesięcy).

Skuteczność osiągnięto we wszystkich grupach leczonych dazatynibem podawanym jeden raz na dobę. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (różnica w MCyR 1,9%; z 95% przedziałem ufności [-6,8% - 10,6%]) wykazano porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) z podawaniem 2 razy na dobę; jednakże przy zastosowaniu schematu dawkowania 100 mg raz na dobę wykazano zwiększone bezpieczeństwo i tolerancję. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabelach 12. i 13.

Tabela 12.: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: oporność lub nietolerancja na imatynib w fazie przewlekłej CML (wyniki po 2 latach)^a

Wszyscy pacjenci	n=167
Pacjenci oporni na imatynib	n=124
Odsetek odpowiedzi hematologicznej^b (%) (95% CI)	
CHR	92% (86-95)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%) (95% CI)	
MCyR	
Wszyscy pacjenci	63% (56-71)
Pacjenci oporni na imatynib	59% (50-68)
CCyR	
Wszyscy pacjenci	50% (42-58)
Pacjenci oporni na imatynib	44% (35-53)
Większa odpowiedź molekularna u pacjentów osiągających CCyR^d (%) (95% CI)	
Wszyscy pacjenci	69% (58-79)
Pacjenci oporni na imatynib	72% (58-83)

^a Wyniki odnotowane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę.

^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) (faza przewlekła CML): Krwinki białe (WBC) $\leq$ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi $< 450000/\text{mm}^3$, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, $< 5\%$ mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, liczba granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej $< 20\%$ oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

^c Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa ($> 0\%$ –35%). Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) (0%–35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.

^d Kryteria większej odpowiedzi molekularnej: określona jako współczynnik BCR-ABL/gen kontrolny $\leq 0,1\%$ oznaczony metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej.

Tabela 13.: Długoterminowa skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu fazy III dotyczącym optymalizacji dawkowania: pacjenci z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją na imatynib^a

	Minimalny okres obserwacji			
	1 rok	2 lata	5 lata	7 lata
Większa odpowiedź molekularna				
Wszyscy pacjenci	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pacjenci oporni na imatynib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pacjenci z nietolerancją imatynibu	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Czas przeżycia bez progresji choroby^b				
Wszyscy pacjenci	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Pacjenci oporni na imatynib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Pacjenci z nietolerancją imatynibu	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Całkowity czas przeżycia				
Wszyscy pacjenci	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Pacjenci oporni na imatynib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Pacjenci z nietolerancją imatynibu	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Wyniki odnotowane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę.

^b Progresję definiowano jako zwiększenie liczby białych krwinek (WBC), utratę CHR lub MCyR, $\geq 30\%$ zwiększenie metafaz Ph+, potwierdzoną chorobę AP/BP lub zgon. PFS oceniano według zasad zgodnych z zaplanowanym leczeniem a pacjenci byli obserwowani pod względem zdarzeń łącznie z kolejną terapią.

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, procent pacjentów utrzymujących MCyR przez 18 miesięcy, leczonych dazatynibem w dawce 100 mg raz na dobę wynosił 93% (95% CI: [88%-98%]).

Skuteczność oceniano również u pacjentów, którzy nie tolerowali imatynibu. W tej populacji pacjentów, którzy otrzymywali 100 mg raz na dobę, MCyR uzyskano u 77% a CCyR u 67%.

Badanie 2.

W badaniu fazy zaawansowanej CML i Ph+ ALL głównym punktem końcowym była MaHR. Całkowitą liczbę 611 pacjentów randomizowano albo do grupy otrzymującej dazatynib w dawce 140 mg raz na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła około 6 miesięcy (zakres 0,03–31 miesięcy).

Dla głównego punktu końcowego określającego skuteczność podawanie raz na dobę miało porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) do podawania dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; z 95% przedziałem ufności [-7,1% - 8,7%]); jednakże przy zastosowaniu schematu dawkowania 140 mg raz na dobę wykazano zwiększone bezpieczeństwo i tolerancję.

Wskaźniki odpowiedzi przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14.: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniach III fazy dotyczących optymalizacji dawkowania: faza zaawansowana CML i Ph+ ALL (wyniki po 2 latach)^a

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

^a Wyniki odnotowane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 140 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): Duża odpowiedź hematologiczna: (MaHR - Major hematologic response) = całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR - complete haematologic response) + brak objawów białaczki (NEL - no evidence of leukemia).

CHR: Krwinki białe (WBC) $\leq$ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ płytki krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku kostnym $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, $< 20\%$ granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, lub płytki krwi $\geq 20000/\text{mm}^3$ i $\leq 100000/\text{mm}^3$.

^c MCyR obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą (0% Ph+ metaphases) jak i częściową ($> 0\%$ –35%).

CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

U pacjentów z CML w fazie akceleracji leczonych schematem 140 mg raz na dobę nie osiągnięto mediany MaHR i mediany całkowitego przeżycia, a mediana PFS wynosiła 25 miesięcy.

U pacjentów z mieloblastyczną postacią przełomu blastycznego leczonych schematem 140 mg raz na dobę mediana MaHR wynosiła 8 miesięcy, mediana PFS wynosiła 4 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia 8 miesięcy. U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego leczonych zgodnie ze schematem 140 mg raz na dobę mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy, mediana PFS wynosiła 5 miesięcy, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła 11 miesięcy.

U pacjentów z Ph+ ALL leczonych schematem 140 mg raz na dobę mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy, mediana PFS wynosiła 4 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia 7 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z CML

Spośród 130 pacjentów z CML w fazie przewlekłej (CML CP) leczonych w dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży: w badaniu I fazy prowadzonym metodą otwartej próby bez randomizacji, mającym na celu ustalenie właściwej dawki leku, oraz w badaniu II fazy prowadzonym metodą otwartej próby bez randomizacji, 84 pacjentów (wyłącznie z badania II fazy) to pacjenci z nowo rozpoznaną CML CP, a 46 pacjentów (17 z badania I fazy i 29 z badania II fazy) z nietolerancją lub opornością na wcześniejsze leczenie imatynibem. Dziewięćdziesięcioro siedmioro ze 130 dzieci i młodzieży z CML CP leczono produktem SPRYCEL w tabletkach w dawce 60 mg/m² pc. raz na dobę (dawka maksymalna 100 mg raz na dobę u pacjentów z dużą powierzchnią ciała). Pacjenci byli leczeni do chwili wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Kluczowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były: całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR), większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) i większa odpowiedź molekularna (MMR). Wyniki przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15.: Wyniki skuteczności produktu SPRYCEL u dzieci i młodzieży z CML CP
Łączna odpowiedź w czasie uwzględniając minimalny okres obserwacji

	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy	24 miesiące
CCyR (95% CI)				
Nowo zdiagnozowani (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)
Leczeni wcześniej imatynibem (N = 46) ^b	45,7% (30,9; 61,0)	71,7% (56,5; 84,0)	78,3% (63,6; 89,1)	82,6% (68,6; 92,2)
MCyR (95% CI)				
Nowo zdiagnozowani (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)
Leczeni wcześniej imatynibem (N = 46) ^b	60,9% (45,4; 74,9)	82,6% (68,6; 92,2)	89,1% (76,4; 96,4)	89,1% (76,4; 96,4)
MMR (95% CI)				
Nowo zdiagnozowani (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)
Leczeni wcześniej imatynibem (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 Pacjenci z badania II fazy z udziałem dzieci i młodzieży, dotyczącego nowo rozpoznanej CML CP otrzymujący produkt leczniczy w postaci tabletek doustnych

^b Pacjenci z badań I fazy i II fazy z udziałem dzieci i młodzieży, dotyczących CML CP, z opornością lub nietolerancją imatynibu, otrzymujący produkt leczniczy w postaci tabletek doustnych

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży I fazy po co najmniej 7 latach obserwacji, u 17 pacjentów z CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu, mediana czasu trwania PFS wynosiła 53,6 miesiąca, a wskaźnik OS wynosił 82,4%.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży II fazy, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w postaci tabletek, oszacowany wskaźnik 24-miesięcznych PFS wśród 51 pacjentów z nowo rozpoznaną CML CP wynosił 94,0% (82,6; 98,0), a wśród 29 pacjentów z CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu wynosił 81,7% (61,4; 92,0). Po 24 miesiącach obserwacji wskaźnik OS u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą wynosił 100%, a u pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu wynosił 96,6%.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży II fazy u 1 pacjenta z nowo rozpoznaną chorobą i u 2 pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu nastąpiła progresja choroby do CML w fazie blastycznej.

U 33 dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną CML CP stosowano SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 72 mg/m² pc. Ta dawka odpowiada ekspozycji mniejszej o 30% w porównaniu z zalecaną dawką (patrz punkt 5.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej). U tych pacjentów wskaźnik CCyR wynosił 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)], a wskaźnik MMR 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] po 12 miesiącach.

Wśród dzieci i młodzieży z CML CP leczonych dazatynibem, którzy wcześniej otrzymywali imatynib, mutacjami wykrywanymi pod koniec leczenia były: T315A, E255K i F317L. Jednak przed leczeniem mutacje E255K i F317L również były wykrywane. U pacjentów z nowo rozpoznaną CML CP nie wykryto żadnych mutacji pod koniec leczenia.

Dzieci i młodzież z ALL

Skuteczność produktu SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniu głównym z udziałem dzieci powyżej jednego roku życia i młodzieży z nowo rozpoznaną Ph+ ALL.

W tym wielośrodkowym badaniu II fazy, z historyczną grupą kontrolną oceniano dazatynib podawany w uzupełnieniu do chemioterapii standardowej; 106 dzieciom i młodzieży z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, z czego 104 pacjentów miało potwierdzoną Ph+ ALL; podawano dazatynib w dawce dobowej 60 mg/m² w sposób ciągły przez maksymalnie 24 miesiące, w skojarzeniu z chemioterapią. Osiemdziesięciu dwóch pacjentów otrzymywało wyłącznie dazatynib w postaci tabletek, a 24 pacjentów przynajmniej raz przyjęło dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, z czego 8 pacjentów stosowało wyłącznie dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Schemat chemioterapii podstawowej był taki sam jak w badaniu AIEOP-BFM ALL 2000 (protokół standardowej chemioterapii wielolekowej). Głównym punktem końcowym do oceny skuteczności był odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS), który wynosił 65,5% (55,5; 73,7).

Odsetek ujemnych wyników badania w kierunku minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD) oceniany na podstawie rearanżacji genów Ig/TCR wyniósł 71,7% do końca konsolidacji u wszystkich leczonych pacjentów. Kiedy odsetek ten określono u 85 pacjentów z możliwymi do oceny wynikami badania Ig/TCR, jego szacunkowa wartość wyniosła 89,4%. Odsetek ujemnych wyników badania w kierunku minimalnej choroby resztkowej na koniec indukcji i konsolidacji mierzony metodą cytometrii przepływowej wyniósł odpowiednio 66,0% i 84,0%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne dazatynibu oceniano w grupie 229 zdrowych, dorosłych ochotników oraz w grupie 84 pacjentów.

Wchłanianie

Dazatynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym u pacjentów; stężenie maksymalne osiąga po 0,5–3 godzinach. Po podaniu doustnym, zwiększenie średniej ekspozycji (AUC_τ) jest w przybliżeniu proporcjonalny do zwiększenia dawki, w zakresie dawek od 25 mg do 120 mg dwa razy na dobę. Średni końcowy okres półtrwania dazatynibu u pacjentów wynosił w przybliżeniu 5–6 godzin.

Dane uzyskane u zdrowych ochotników po podaniu jednorazowej dawki 100 mg dazatynibu w 30 minut po posiłku bogatotłuszczowym wykazały 14% wzrost średniej wartości AUC dazatynibu. Ubogotłuszczowy posiłek podany 30 minut przed dawką dazatynibu powodował 21% wzrost średniej wartości AUC dazatynibu. Obserwowany wpływ pożywienia nie zmienia ekspozycji w sposób klinicznie istotny. Zmienność ekspozycji na dazatynib jest większa w przypadku podawania na czczo (47% CV) w porównaniu do podawania z posiłkiem o małej zawartości tłuszczu (39% CV) i z posiłkiem wysokotłuszczowym (32% CV).

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów oszacowano, że zmienność ekspozycji na dazatynib wynika głównie ze zmienności w biodostępności (44% CV), a w mniejszym stopniu ze względu na zmienność osobniczą w biodostępności i zmienność osobniczą wartości klirensu (odpowiednio 30% i 32% CV). Nie należy oczekiwać, że losowa zmienność ekspozycji wpłynie na wartość łącznej ekspozycji oraz skuteczność lub bezpieczeństwo.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dazatynibu u pacjentów jest duża (2505 l), współczynnik zmienności (CV% 93%) co wskazuje, że lek ten jest szeroko rozprowadzany w przestrzeni pozanaczyniowej. Z badań *in*

vitro wynika, że dazatynib w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z białkami osocza w przybliżeniu w 96%.

Metabolizm

Dazatynib jest u ludzi w znacznym stopniu metabolizowany, z udziałem licznych enzymów. Po podaniu zdrowym ochotnikom 100 mg dazatynibu znakowanego węglem [^{14}C], dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 29% z całości radioaktywnej krążącej w osoczu. Stężenia metabolitów w osoczu oraz ich aktywność oznaczana *in vitro* wskazują, że metabolity nie mogą odgrywać istotnej roli w obserwowanych właściwościach farmakologicznych dazatynibu. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm dazatynibu jest CYP3A4.

Eliminacja

Średni końcowy okres półtrwania dazatynibu wynosi 3 godziny do 5 godzin. Średni pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 363,8 l/godz. (CV% 81,3%).

Dazatynib wydalany jest w przeważającej części z kałem, głównie w postaci metabolitów. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki dazatynibu znakowanego węglem [^{14}C] około 89% tej dawki zostało wydalone w ciągu 10 dni, przy 4% radioaktywności stwierdzanej w moczu i 85% stwierdzanej w kale. Dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 0,1% całości wydalonej z moczem i 19% całości wydalonej w kale, przy czym pozostałą część stanowiły metabolity.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dazatynibu po podaniu jednorazowym oceniono u 8 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którym podano dawkę 50 mg oraz u 5 osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, którym podawano dawkę 20 mg i porównywano z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami, którym podano dawkę 70 mg dazatynibu. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby średnie wartości $C_{\max}$ i AUC dazatynibu, dostosowane do dawki 70 mg, były zmniejszone odpowiednio o 47% i 8%. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby średnie wartości $C_{\max}$ i AUC dazatynibu, dostosowane do dawki 70 mg, były zmniejszone odpowiednio o 43% i 28% (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dazatynib i jego metabolity są w znikomym stopniu wydalone przez nerki.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę dazatynibu oceniano u 104 dzieci i młodzieży z białaczką lub guzami litymi (72 z nich otrzymywało produkt w postaci tabletek, a 32 w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej).

W badaniu farmakokinetyki z udziałem dzieci i młodzieży ekspozycja na dazatynib z normalizacją dawki (C_{avg} , $C_{\min}$ i $C_{\max}$) wydawała się być zbliżona u 21 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CP CML) oraz 16 pacjentów z Ph+ ALL.

Farmakokinetykę dazatynibu w postaci tabletek oceniano u 72 dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką lub z guzami litymi. Lek podawano w dawkach doustnych od 60 do 120 mg/m² pc. raz na dobę i od 50 do 110 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Połączono dane z dwóch badań, które wykazały, że dazatynib był szybko wchłaniany. Średnią wartość $T_{\max}$ obserwowano po upływie od 0,5 do 6 godzin, a średni czas półtrwania wynosił od 2 do 5 godzin w przypadku wszystkich poziomów dawkowania i wszystkich grup wiekowych. Farmakokinetyka dazatynibu była proporcjonalna do dawki, stwierdzono zależne od dawki zwiększenie ekspozycji u dzieci i młodzieży. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących farmakokinetyki dazatynibu pomiędzy dziećmi a młodzieżą. Średnia geometryczna wartości $C_{\max}$, AUC (0-T) i AUC (INF) znormalizowanych względem dawki dazatynibu okazała się podobna u dzieci i młodzieży po zastosowaniu różnych poziomów dawkowania. Na podstawie symulacji opartej na modelu farmakokinetyki populacyjnej przewidziano, że zalecane dawkowanie zależne od przedziałów masy ciała, opisane dla tabletek w punkcie 4.2, powinno zapewnić podobną ekspozycję, jak dawka tabletek wynosząca 60 mg/m² pc.

Dane te należy wziąć pod uwagę, jeśli u pacjentów planuje się zmianę z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej lub odwrotnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa stosowania dazatynibu oceniano w nieklinicznych badaniach *in vitro* oraz *in vivo* przeprowadzonych na myszach, szczurach, małpach oraz królikach.

Toksyczność pierwotna wystąpiła w układzie pokarmowym, krwiotwórczym i limfatycznym. U szczurów i małp czynnikiem ograniczającym dawkę była toksyczność dotycząca układu pokarmowego, ponieważ u obu tych gatunków jelito było organem docelowym. U szczurów, nieznaczne do umiarkowanych zmiany parametrów krwinek czerwonych towarzyszyły zmianom w obrębie szpiku kostnego; podobne zmiany, lecz z mniejszą częstością, obserwowano u małp. Toksyczność dotycząca układu limfatycznego obejmowała u szczurów zmniejszenie liczby limfocytów w węzłach chłonnych, śledzionie oraz grasicy i zmniejszeniu się masy organów limfatycznych. Zmiany dotyczące układu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego były odwracalne i ustępowały po zakończeniu leczenia.

Zmiany w nerkach obserwowane u małp leczonych aż do 9 miesięcy ograniczały się do zwiększenia śródmiąższowej mineralizacji nerek. W badaniu przeprowadzonym na małpach, w którym oceniano ostrą toksyczność, po doustnym podaniu pojedynczej dawki leku wystąpił krwotok skórny. Podobnych objawów nie obserwowano ani w badaniach przeprowadzonych na małpach ani na szczurach, w których podawano wielokrotne dawki leku. U szczurów, dazatynib hamował agregację płytek krwi *in vitro* i wydłużał czas krwawienia *in vivo*, lecz nie powodował samoistnych krwotoków.

Działanie dazatynibu na kanał potasowy hERG oraz na włókna Purkinje'go stwierdzone w badaniach *in vitro* wskazuje na możliwość wydłużania czasu repolaryzacji komórek (odstęp QT). Jednakże, w badaniu przeprowadzonym *in vivo* po podaniu jednorazowej dawki dazatynibu małpom, z zachowanym stanem świadomości, u których metodą telemetryczną uzyskiwano zapis EKG, nie stwierdzono zmian odstępu QT ani innych zmian w zapisie EKG.

Nie wykazano mutagenności dazatynibu w badaniach przeprowadzonych *in vitro* na komórkach bakteryjnych (test Ames). Nie wykazano także genotoksyczności dazatynibu w teście mikrojądrowym przeprowadzonym *in vivo* u szczurów. Dazatynib wywoływał *in vitro* efekt klastogeny na dzielące się komórki jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO).

Dazatynib nie wpływał na płodność samców i samic w standardowych badaniach płodności i rozwoju wczesnopłodowego u szczurów, ale w dawkach podobnych do stosowanych u ludzi, indukował obumieranie płodów. W badaniach dotyczących rozwoju embrionalno-płodowego, dazatynib powodował również obumieranie embrionów oraz związaną z tym mniejszą liczebność miotów u szczurów, jak też zmiany kośćca płodu u szczurów i u królików. Zmiany te występowały po dawkach, które nie powodowały toksyczności u matek wskazując, że dazatynib wykazuje selektywną toksyczność w okresie od implantacji do zakończenia organogenezy. Nieznany jest wpływ dazatynibu na płodność kobiet i mężczyzn.

U myszy dazatynib powodował immunosupresję, która była zależna od dawki i którą można było skutecznie kontrolować zmniejszając dawkę i (lub) zmieniając schemat dawkowania. Dazatynib wykazywał działanie fototoksyczne w badaniach przeprowadzonych *in vitro* na mysich fibroblastach, w których oceniano fototoksyczność w oparciu o wychwyt neutralnego promieniowania czerwonego. Stwierdzono, że dazatynib nie ma działania fototoksycznego *in vivo* po jednorazowym podaniu samicom bezwłosych myszy dawek powodujących narażenie do 3 razy większe niż narażenie występujące u ludzi po podaniu zalecanych dawek leczniczych (na podstawie AUC).

W dwuletnim badaniu oceniającym rakotwórczość dazatynib podawano doustnie szczurom w dawkach 0,3; 1 i 3 mg/kg/dobę. Zastosowanie największej dawki było związane z poziomem ekspozycji w osoczu (AUC) zasadniczo równoważnym ekspozycji u ludzi podczas stosowania dawki początkowej z zalecanego zakresu, wynoszącego od 100 mg do 140 mg na dobę. Zaobserwowano

statystycznie istotny wzrost łącznej częstości występowania raka płaskonabłonkowego oraz brodawczaków w macicy i szyjce macicy u samic otrzymujących duże dawki, a także gruczolaka prostaty u samców otrzymujących małe dawki. Znaczenie wyników badań rakotwórczości prowadzonych na szczurach dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodu
Hydroksypropyloceluloza
Stearynian magnezu

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Dwutlenek tytanu (E171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg i SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane

Blistry Aluminium/Aluminium (blistry z kalendarzem lub perforowane blistry podzielne na dawki pojedyncze).

Butelka HDPE z nakrętką z polipropylenu z zabezpieczeniem przed dziećmi i żelam krzemionkowym jako środkiem osuszającym.

Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek powlekanych w 4 blisterach z kalendarzem po 14 tabletek powlekanych w każdym.

Pudełko tekturowe zawierające 60 x1 tabletek powlekanych w perforowanych blisterach podzielnych na dawki pojedyncze.

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 60 tabletkami powlekanymi.

SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane

Blistry Aluminium/Aluminium (perforowane blistry podzielnych na dawki pojedyncze).

Butelka HDPE z nakrętką z polipropylenu z zabezpieczeniem przed dziećmi i żelam krzemionkowym jako środkiem osuszającym.

Pudełko tekturowe zawierające 30 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blisterach podzielnych na dawki pojedyncze.

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 30 tabletkami powlekanyymi.

SPRYCEL 80 mg i SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane

Blistry Aluminium/Aluminium (perforowane blistry podzielných na dawki pojedyncze).

Butelka HDPE z nakrętką z polipropylenu z zabezpieczeniem przed dziećmi.

Pudełko tekturowe zawierające 30 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blisterach podzielných na dawki pojedyncze.

Pudełko tekturowe zawierające butelkę z 30 tabletkami powlekanyymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tabletki powlekane złożone są z rdzenia pokrytego otoczką, która zapobiega narażeniu personelu medycznego na substancję czynną. Zaleca się stosowanie rękawiczek lateksowych lub nitrylowych do prawidłowego usunięcia produktu leczniczego w przypadku zetknięcia się z tabletkami, które zostały przypadkowo rozkruszone lub połamane, w celu zmniejszenia ryzyka narażenia na kontakt ze skórą.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 10 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna butelka z proszkiem do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 990 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Po przygotowaniu, jedna butelka zawiera 99 ml zawiesiny doustnej. Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera około 291 mg sacharozy, 2,1 mg sodu, 0,25 mg benzoesu sodu, 0,25 mg kwasu benzoesowego, 0,017 mg alkoholu benzyłowego i <10 ppm dwutlenku siarki (E220).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Biały lub białawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SPRYCEL jest wskazany do leczenia dzieci i młodzieży z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (ang. Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in chronic phase, Ph+ CML CP) lub Ph+ CML CP w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.
- nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w skojarzeniu z chemioterapią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu białaczki.

Dawkowanie

Dawkowanie ustala się w zależności od masy ciała (patrz Tabela 1.). Dazatynib jest podawany doustnie raz na dobę w postaci produktu SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej albo produktu SPRYCEL tabletki powlekane (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego SPRYCEL tabletki powlekane). Dawkę należy przeliczać co 3 miesiące z uwzględnieniem zmian masy ciała lub częściej, o ile jest to konieczne. Nie zaleca się stosowania tabletek u pacjentów ważących mniej niż 10 kg; u tych pacjentów należy stosować proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Zaleca się zwiększenie lub zmniejszenie dawki w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji. Nie ma doświadczenia w leczeniu produktem SPRYCEL dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Produkty lecznicze SPRYCEL tabletki powlekane i SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej nie są biorównoważne. Pacjenci, którzy są w stanie połykać tabletki i chcą zmienić stosowanie produktu SPRYCEL w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej na stosowanie produktu SPRYCEL w tabletkach lub pacjenci, którzy nie są w stanie połykać tabletek i chcą zamienić

tabletki na zawiesinę doustną, mogą to zrobić pod warunkiem, że będą przestrzegać prawidłowych zaleceń dotyczących dawkowania danej postaci farmaceutycznej.

Zalecane początkowe dawkowanie dobowe produktu SPRYCEL w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP lub Ph+ ALL oraz pacjentów dorosłych z Ph+ CML CP, którzy nie są w stanie połykać tabletek przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1.: Dawkowanie produktu SPRYCEL w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej u pacjentów z Ph+ CML CP oraz dzieci i młodzieży z Ph+ ALL (10 mg/ml po przygotowaniu zawiesiny)

Masa ciała (kg)	Dawka dobową, ml (mg)
5 do mniej niż 10 kg	4 ml (40 mg)
10 do mniej niż 20 kg	6 ml (60 mg)
20 do mniej niż 30 kg	9 ml (90 mg)
30 do mniej niż 45 kg	10,5 ml (105 mg)
co najmniej 45 kg	12 ml (120 mg)

Nie określono dawki proszku do sporządzania zawiesiny doustnej do stosowania u pacjentów dorosłych z zaawansowaną, mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, lub Ph+ ALL.

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych, leczenie z użyciem produktu SPRYCEL u dorosłych z Ph+ CML CP, w fazie akceleracji, z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML lub Ph+ ALL oraz u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP prowadzono do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia przez pacjenta. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu cytogenetycznej lub molekularnej odpowiedzi [w tym pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. complete cytogenetic response, CCyR), większej odpowiedzi molekularnej (ang. major molecular response, MMR i MR4.5)] na odległe skutki choroby.

W badaniach klinicznych, leczenie z użyciem produktu SPRYCEL u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL stosowano w sposób ciągły, w uzupełnieniu do kolejnych bloków chemioterapii podstawowej, maksymalnie przez dwa lata. U pacjentów, którzy przechodzą następnie przeszczepienie komórek macierzystych, SPRYCEL można podawać dodatkowo przez rok po przeszczepieniu.

Produkt SPRYCEL jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (10 mg/ml po przygotowaniu zawiesiny), aby umożliwić podanie zalecanej dawki. Zaleca się zwiększenie lub zmniejszenie dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji.

Zwiększanie dawki

Następujące zwiększanie dawkowania, które przedstawiono w Tabeli 2., zalecane jest u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej w zalecanych punktach w czasie, zgodnie z aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi a którzy tolerowali leczenie.

Tabela 2.: Zwiększanie dawki u pacjentów z Ph+ CML CP

	Dawka (maksymalna dawka dobową)	
	Dawka początkowa	Zwiększanie dawki
Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	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)

Nie zaleca się zwiększania dawki u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL, gdyż u tych pacjentów produkt SPRYCEL podaje się w skojarzeniu z chemioterapią.

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego podczas badań klinicznych stosowano przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki lub zakończenie terapii. Stosowano także, w zależności od wskazań, przetoczenia masy czerwonych krwinek oraz przetoczenia płytek krwi.

U pacjentów z przedłużającym się zahamowaniem czynności szpiku kostnego stosowano hematopoetyczny czynnik wzrostu.

W Tabeli 3. podsumowano wytyczne dotyczące zmiany dawkowania u dzieci i młodzieży z CML CP. Wytyczne dotyczące dzieci i młodzieży z Ph+ ALL leczonych w skojarzeniu z chemioterapią znajdują się w oddzielnym akapicie pod tabelą.

Tabela 3.: Dostosowanie dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP

1. Jeśli cytopenia utrzymuje się dłużej niż 3 tygodnie, należy sprawdzić, czy cytopenia nie jest związana z białaczką (aspiracja szpiku kostnego lub biopsja).	Dawka (maksymalna dawka dobową)		
	Pierwotna dawka początkowa	Zmniejszenie dawki o jeden poziom	Zmniejszenie dawki o dwa poziomy
2. Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką, należy wstrzymać leczenie do czasu, gdy ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ oraz ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce początkowej lub w zmniejszonej dawce.	Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)
		6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)
		9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)
3. W przypadku nawrotu cytopenii, powtórzyć aspirację szpiku kostnego lub biopsję i ponownie rozpocząć leczenie w mniejszej dawce.		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)
			8 ml (80 mg)

ANC: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

U dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP, w przypadku nawrotu neutropenii lub małopłytkowości stopnia ≥ 3 w trakcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. complete haematologic response, CHR), należy przerwać stosowanie produktu SPRYCEL i później można wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli konieczne, należy stosować tymczasowe zmniejszenie dawki w przypadku cytopenii pośrednich stopni i odpowiedzi terapeutycznej.

U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej stopnia 1 do 4 nie zaleca się modyfikacji dawki. Jeśli kolejny blok leczenia opóźni się o ponad 14 dni z powodu neutropenii i (lub) małopłytkowości, leczenie produktem SPRYCEL należy przerwać i wznowić w tej samej dawce po rozpoczęciu kolejnego bloku leczenia. Jeśli neutropenia i (lub) małopłytkowość będą się utrzymywać i nastąpi opóźnienie kolejnego bloku leczenia o następne 7 dni,

należy ocenić komórkowość i odsetek blastów w szpiku kostnym. W przypadku komórkowości szpiku kostnego $<10\%$, leczenie produktem SPRYCEL należy przerwać do czasu, gdy ANC $>500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$), kiedy to można będzie wznowić leczenie pełną dawką. W przypadku komórkowości szpiku kostnego $>10\%$, można rozważyć wznowienie leczenia produktem SPRYCEL.

Niehematologiczne działania niepożądane

Jeśli po podaniu dazatynibu wystąpi umiarkowane, stopnia 2., niehematologiczne działanie niepożądane, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, należy wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli działanie niepożądane pojawia się kolejny raz należy zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkiego niehematologicznego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U dzieci i młodzieży z CML CP, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane, należy przestrzegać opisanych powyżej zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych. U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane, należy przestrzegać opisanych powyżej zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę o jeden poziom.

Wysięk w jamie opłucnej

Jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej, należy przerwać leczenie dazatynibem do czasu, gdy pacjent zostanie przebadany, ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia należy rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu równocześnie (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po wyleczeniu pierwszego epizodu należy rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu należy wznowić podawanie dazatynibu w dawce o jeden poziom mniejszej. W przypadku wyleczenia ciężkiego epizodu (stopnia 3. lub 4.) leczenie można wznowić w zmniejszonej dawce w zależności od początkowej ciężkości działania niepożądanego.

Zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 i soku grejpfrutowego z produktem SPRYCEL (patrz punkt 4.5). Jeśli to możliwe, należy wybrać do jednoczesnego stosowania inny lek, który nie ma działania hamującego enzymy lub który hamuje enzymy jedynie minimalnie. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie produktu SPRYCEL z silnym inhibitorem CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki do:

- 40 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących SPRYCEL w postaci tabletek w dawce 140 mg na dobę.
- 20 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących SPRYCEL w postaci tabletek w dawce 100 mg na dobę.
- 20 mg na dobę dla pacjentów przyjmujących SPRYCEL w postaci tabletek w dawce 70 mg na dobę.

W przypadku pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL w dawce 60 mg lub 40 mg na dobę należy rozważyć przerwanie podawania produktu SPRYCEL do czasu odstawienia inhibitora CYP3A4, bądź też zamianę na mniejszą dawkę w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Po odstawieniu inhibitora wymagany jest okres eliminacji leku trwający około 1 tygodnia, a następnie można wznowić stosowanie produktu SPRYCEL.

Zmniejszone dawki produktu SPRYCEL powinny sprawić, że pole pod krzywą (AUC) znajdzie się w zakresie obserwowanym bez inhibitorów CYP3A4, jednak nie są dostępne dane kliniczne dotyczące takich zmian dawek u pacjentów stosujących silne inhibitory CYP3A4. Jeśli leczenie produktem SPRYCEL nie będzie tolerowane po zmniejszeniu dawki, należy odstawić silny inhibitor CYP3A4 lub przerwać leczenie produktem SPRYCEL do momentu odstawienia inhibitora. Po odstawieniu inhibitora wymagany jest okres eliminacji leku trwający około 1 tygodnia, a następnie można zwiększyć dawkę produktu SPRYCEL.

W Tabeli 4. przedstawiono wytyczne dotyczące zmniejszenia dawki u dzieci i młodzieży, u których konieczne jest podawanie produktu SPRYCEL w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej z silnym inhibitorem CYP3A4.

Tabela 4.: Zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 u dzieci i młodzieży

Masa ciała (kg)	Dawka	
	Pierwotna dawka	Dawka zmniejszona
Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej		
5 do mniej niż 10	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
10 do mniej niż 20	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
20 do mniej niż 30	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 do mniej niż 45	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
co najmniej 45	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano u tych pacjentów żadnych klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych zależnych od wieku. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby produkt SPRYCEL należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu SPRYCEL u pacjentów z niewydolnością nerek (z badań wykluczano nowo zdiagnozowanych pacjentów z CML w fazie przewlekłej ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 razy większym niż górna granica normy oraz pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem ze stężeniem kreatyniny w surowicy $> 1,5$ raza większym niż górna granica normy). Ponieważ klirens nerkowy dazatynibu i jego metabolitów wynosi $< 4\%$, u pacjentów z niewydolnością nerek nie należy spodziewać się zmniejszenia całkowitego klirensu ogólnoustrojowego.

Sposób podawania

SPRYCEL musi być podawany doustnie. Może być podawany niezależnie od posiłków i należy podawać go o tej samej porze rano lub wieczorem (patrz punkt 5.2). Zawiesiny doustnej nie należy podawać z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5). Przygotowana zawiesina doustna może być następnie mieszana z mlekiem, jogurtem, sokiem jabłkowym lub musem jabłkowym.

Szczegóły dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego oraz instrukcja dotycząca sposobu użycia, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Klinicznie istotne interakcje

Dazatynib jest substratem i inhibitorem cytochromu P450 (CYP3A4). Dlatego istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 lub takimi, które wpływają na jego aktywność (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i innych produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny, soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i leków, które indukują CYP3A4 (np. deksametazonu, fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu lub produktów roślinnych zawierających ziela dziurawca [*Hypericum perforatum*]) może znacznie zmniejszyć ekspozycję na dazatynib, zwiększając potencjalnie ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego u pacjentów otrzymujących dazatynib należy stosować inne, alternatywne produkty lecznicze, o słabszym działaniu indukującym CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratów CYP3A4 może zwiększyć ekspozycję na substrat CYP3A4. Dlatego, należy zachować ostrożność stosując dazatynib równocześnie z substratami CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym, takimi jak astemizol, terfenadyna, cisapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl lub alkaloidy sporyszu (ergotamina, dihydroergotamina) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i antagonistów receptora H₂ (np. famotydyny), inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazolu), lub wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu może zmniejszyć ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania antagonistów receptora H₂ i inhibitorów pompy protonowej, a leki zawierające wodorotlenek aluminium/wodorotlenek magnezu powinny być podawane do 2 godzin przed lub w 2 godziny po podaniu dazatynibu (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych, po jednorazowym podaniu, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową (patrz punkt 5.2). Ze względu na ograniczenia tego badania, zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania dazatynibu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Ważne działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Stosowanie dazatynibu wiąże się z wystąpieniem niedokrwistości, neutropenii oraz małopłytkowości. Do ich wystąpienia dochodzi wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph⁺ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph⁺ ALL leczonych dazatynibem w monoterapii badanie morfologii krwi z rozmazem (ang. complete blood counts, CBCs) należy wykonywać co tydzień w trakcie pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy wykonywać co 2 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U dzieci i młodzieży z Ph⁺ ALL leczonych dazatynibem w skojarzeniu z chemioterapią badanie CBC należy wykonywać przed rozpoczęciem każdego bloku chemioterapii, a także zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W trakcie konsolidacyjnych bloków chemioterapii badanie CBC należy wykonywać co 2 dni aż do czasu ustąpienia objawów (patrz punkty 4.2 i 4.8). Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zasadniczo odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki.

Krwawienie

U pacjentów z CML w fazie przewlekłej (n=548), krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 5 pacjentów (1%) otrzymujących dazatynib. W badaniach klinicznych u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej, otrzymujących zalecaną dawkę leku SPRYCEL (n=304), ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u 1% pacjentów. W jednym przypadku zakończyło się ono zgonem, a związane było z małopłytkowością stopnia 4. według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 6% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej i w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej. Większość działań niepożądanych związanych z krwawieniem u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.8).

Ponadto, badania z zastosowaniem płytek krwi w warunkach *in vitro* i *in vivo* sugerują, że stosowanie produktu SPRYCEL wpływa w odwracalny sposób na aktywację płytek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi lub przeciwzakrzepowych.

Retencja płynów

Dazatynib powoduje retencję płynów. W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 13 pacjentów (5%) w badanej grupie stosującej dazatynib i u 2 pacjentów (1%) w badanej grupie stosującej imatynib po co najmniej 60 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.8). Spośród wszystkich pacjentów z CML w fazie zaawansowanej leczonych lekiem SPRYCEL ciężka retencja płynów wystąpiła u 32 pacjentów (6%) otrzymujących SPRYCEL w zalecanej dawce (n=548). W badaniach klinicznych u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL otrzymujących SPRYCEL w zalecanej dawce (n=304), retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 8% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 1% pacjentów. Wśród tych pacjentów, niekardiogenne obrzęki płuc stopnia 3. lub 4. i nadciśnienie płucne obserwowano u 1% pacjentów.

U pacjentów z objawami przypominającymi wysięk w jamie opłucnej, takimi jak duszność oraz suchy kaszel, należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. W przypadku wysięku w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. konieczny może być drenaż jamy opłucnej i podanie tlenu. Działania niepożądane związane z retencją płynów były zazwyczaj leczone objawowo, lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów (patrz punkty 4.2 i 4.8). U pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie wysięku opłucnowego, duszności, kaszlu, wysięku osierdziowego i zastoinowej niewydolności serca jest bardziej prawdopodobne niż u młodszych pacjentów i dlatego należy ich dokładnie monitorować. U pacjentów z wysiękiem w jamie opłucnej odnotowano również przypadki chłonnokotoku (patrz punkt 4.8).

Tętniczne nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętniczne nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem (patrz punkt 4.8). W tych przypadkach TNP było zgłaszane po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad roku leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem należy ocenić, czy u pacjentów nie występują objawy podstawowej choroby sercowo-płucnej. U każdego pacjenta z objawami choroby serca należy wykonać badanie echokardiograficzne na początku leczenia oraz rozważyć jego wykonanie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca lub płuc. U pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia wystąpiła duszność i zmęczenie, należy ocenić czynniki etiologiczne, w tym wysięk w jamie opłucnej, obrzęk płuc, niedokrwistość lub nacieki w płucach. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku niehematologicznych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2) należy zmniejszyć dawkę dazatynibu lub przerwać leczenie podczas przeprowadzania oceny. W przypadku niestwierdzenia innej przyczyny albo braku poprawy po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku należy rozważyć rozpoznanie TNP. Sposób diagnozowania powinien być zgodny z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. W przypadku potwierdzenia TNP, należy na stałe zaprzestać leczenia dazatynibem. Dalszą obserwację należy przeprowadzać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. U pacjentów z TNP leczonych dazatynibem obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po zaprzestaniu leczenia tym lekiem.

Wydłużenie odstępu QT

Z badań *in vitro* wynika, że dazatynib może wydłużać czas repolaryzacji komórek serca (odstęp QT) (patrz punkt 5.3). W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, obejmującym 258 pacjentów leczonych dazatynibem i 258 pacjentów leczonych imatynibem z co najmniej 60-miesięczną obserwacją, wydłużenie odcinka QTc jako działanie niepożądane stwierdzono u 1 pacjenta (<1%) w każdej z grup. Mediana zmian QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 3,0 msec u pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu do 8,2 msec u pacjentów leczonych imatynibem. U jednego pacjenta (<1%) w każdej z grup stwierdzono QTcF > 500 msec. W

badaniach klinicznych II fazy przeprowadzonych u 865 chorych na białaczkę, leczonych dazatynibem, średnia zmiana odcinka QTc w porównaniu z wartościami wyjściowymi, obliczonego zgodnie z wzorem Fridericia'a (QTcF) wynosiła 4 - 6 msec; górne 95% przedziału ufności dla wszystkich średnich zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosił < 7 msec (patrz punkt 4.8). U 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, którzy otrzymywali dazatynib w badaniach klinicznych zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden z tych pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie QTcF > 500 msec.

U pacjentów, którzy mają wydłużony odstęp QTc lub, u których może dojść do jego wydłużenia należy stosować dazatynib z ostrożnością. Pacjenci ci to osoby z hipokalemią lub hipomagnezemią, z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT, pacjenci przyjmujący produkty lecznicze przeciwartymiczne lub inne produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT, a także osoby leczone dużą dawką skumulowaną antracykliny. Przed podaniem dazatynibu należy uzupełnić niedobór potasu oraz magnezu.

Działania niepożądane związane z sercem

Dazatynib badano w randomizowanym badaniu klinicznym u 519 pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, obejmującym pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. U pacjentów otrzymujących dazatynib stwierdzono działania niepożądane związane z sercem, takie jak zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT i zawał serca (w tym zakończony zgonem). Działania niepożądane związane z sercem występowały dużo częściej u pacjentów z czynnikami ryzyka lub chorobą serca w wywiadzie. Pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca) lub z chorobą serca w wywiadzie (np. wcześniejsza przezskórna interwencja wieńcowa, udokumentowana choroba naczyń wieńcowych) należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca, takich jak ból w piersiach, skrócenie oddechu i obfite pocenie się.

Jeśli wystąpią ww. objawy podmiotowe i przedmiotowe, zaleca się aby lekarz przerwał podawanie dazatynibu i rozważył konieczność zastosowania alternatywnego, swoistego leczenia CML. Po powrocie do zdrowia, przed wznowieniem podawania dazatynibu, należy wykonać ocenę czynnościową. Dazatynib można podać w niezmienionej dawce w przypadku działań niepożądanych łagodnych do umiarkowanych ($\leq$ stopnia 2.), a w przypadku ciężkich działań niepożądanych ($\geq$ stopnia 3.) w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.2). Pacjentów kontynuujących leczenie należy okresowo badać.

Pacjenci z niewyrównaną lub poważną chorobą układu sercowo-naczyniowego nie byli włączani do badań klinicznych.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA)

Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL związane były z mikroangiopatią zakrzepową (TMA), w tym zgłoszenia pojedynczych przypadków dla produktu SPRYCEL (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta stosującego produkt SPRYCEL wyniki badań laboratoryjnych lub klinicznych wskazują na wystąpienie TMA, należy przerwać leczenie produktem SPRYCEL i przeprowadzić dokładną ocenę TMA, w tym oznaczenie aktywności ADAMTS13 (ang. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif) i przeciwciał przeciwko ADAMTS13. Nie należy wznowiać leczenia produktem SPRYCEL w przypadku zwiększonego miana przeciwciał przeciwko ADAMTS13 w połączeniu z niską aktywnością ADAMTS13.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym SPRYCEL. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u

pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym SPRYCEL, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wzrost i rozwój dzieci i młodzieży

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży oceniających stosowanie produktu SPRYCEL u pacjentów z Ph+ CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu oraz u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP dotychczas nieleczonych, po co najmniej 2 latach leczenia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, dotyczące wzrostu kości i rozwoju, zgłoszono u 6 (4,6%) pacjentów, przy czym jedno z nich miało nasilenie ciężkie (opóźnienie wzrostu stopnia 3). Te 6 przypadków obejmowało opóźnienie zrastania się nasad kości, osteopenię, opóźnienie wzrostu i ginekomastię (patrz punkt 5.1). Wyniki te są trudne do zinterpretowania w kontekście chorób przewlekłych, takich jak CML i wymagają długotrwałej obserwacji.

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży oceniających stosowanie produktu SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, po maksymalnie 2 latach leczenia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, dotyczące wzrostu kości i rozwoju, zgłoszono u 1 (0,6%) pacjenta. Była to osteopenia stopnia 1.

U dzieci i młodzieży leczonych w badaniach klinicznych produktem SPRYCEL obserwowano opóźnienie wzrostu (patrz punkt 4.8). Po maksymalnie 2 latach leczenia zaobserwowano trend spadkowy oczekiwanego wzrostu w takim samym stopniu, jak przy zastosowaniu samej chemioterapii, bez wpływu na oczekiwaną wagę i BMI oraz bez związku z zaburzeniami hormonalnymi lub nieprawidłowościami w innych parametrach laboratoryjnych. Zaleca się monitorowanie wzrostu i rozwoju kości u dzieci i młodzieży.

Substancje pomocnicze

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 2,1 mg sodu na ml produktu SPRYCEL w postaci zawiesiny doustnej. Kiedy stosuje się maksymalną dawkę dobową 16 ml zawiesiny doustnej stanowi to 1,7% zalecanego przez WHO maksymalnego spożycia dziennego, wynoszącego 2 g sodu u osoby dorosłej.

Sacharoza

SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera około 0,29 g/ml sacharozy po jego przygotowaniu z dodatkiem wody. W przypadku zalecanego dawkowania u dzieci i młodzieży produkt SPRYCEL w postaci zawiesiny doustnej zawiera 1,17 gramów sacharozy na 40 mg dazatynibu i 4,37 gramów sacharozy na 150 mg dazatynibu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Może być szkodliwy dla zębów.

Kwas benzoesowy i benzoesany

SPRYCEL zawiera 0,25 mg kwasu benzoesowego w każdym ml zawiesiny doustnej oraz 0,25 mg benzoesu sodu w każdym ml zawiesiny doustnej.

Kwas benzoesowy lub benzoesan sodu mogą powodować nasilenie żółtaczki (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków (w wieku do 4 tygodni).

Alkohol benzyłowy

SPRYCEL zawiera 0,017 mg alkoholu benzyłowego w każdym ml zawiesiny doustnej.

Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne.

Pacjentów w wieku poniżej 3 lat należy monitorować w kierunku objawów ze strony układu oddechowego.

Produktu SPRYCEL nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia dazatynibem (patrz punkt 4.6). Pacjentki, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę, należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu, jakie może stwarzać dazatynib i substancja pomocnicza alkohol benzylowy, który może się kumulować z upływem czasu i powodować kwasicę metaboliczną.

U pacjentów z zaburzeniami wątroby lub nerek należy stosować z ostrożnością, ponieważ alkohol benzylowy może kumulować się z upływem czasu i powodować kwasicę metaboliczną.

Dwutlenek siarki (E220)

Rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie dazatynibu w osoczu

Z badań przeprowadzonych *in vitro* wynika, że dazatynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie dazatynibu i produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny, soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się ogólnoustrojowego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib (patrz punkt 4.2).

Biorąc pod uwagę badania *in vitro*, dazatynib, w stężeniach istotnych klinicznie, wiąże się z białkami osocza w około 96%. Nie wykonano badań oceniających interakcje dazatynibu z innymi produktami leczniczymi wiążącymi się z białkami. Potencjał wypierania i jego kliniczne znaczenie nie są znane.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie dazatynibu w osoczu

W przypadku, gdy dazatynib był podany po uprzednim 8 dniowym podawaniu wieczorem 600 mg ryfampicyny, leku silnie indukującego CYP3A4, pole pod krzywą (AUC) dazatynibu zmniejszyło się o 82%. Inne produkty lecznicze zwiększające aktywność CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub produkty roślinne zawierające ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) mogą także zwiększać metabolizm i zmniejszać stężenie dazatynibu w osoczu. Dlatego, nie zaleca się stosowania silnych induktorów CYP3A4 z dazatynibem.

W przypadku pacjentów, u których wskazane jest stosowanie ryfampicyny lub innych induktorów CYP3A4, należy stosować alternatywne produkty lecznicze o słabszym działaniu indukującym enzymy. Dozwolone jest jednoczesne stosowanie deksametazonu, słabego induktora CYP3A4, z dazatynibem; przewiduje się, że w przypadku jednoczesnego stosowania deksametazonu AUC dla dazatynibu zmniejszy się o około 25%, co prawdopodobnie nie będzie miało znaczenia klinicznego.

Antagoniści receptora histaminowego typu 2 oraz inhibitory pompy protonowej

Przewlekłe hamowanie wydzielania żołądkowego, przez antagonistów H₂ lub inhibitory pompy protonowej (np. famotydyny i omeprazolu) może, prawdopodobnie, zmniejszać ekspozycję na dazatynib. Badanie, w którym podawano pojedynczą dawkę leku zdrowym ochotnikom wykazało, że podanie famotydyny 10 godzin przed podaniem jednorazowej dawki produktu SPRYCEL zmniejszało ekspozycję na dazatynib o 61%. W badaniu na 14 zdrowych ochotnikach, którym podano pojedynczą dawkę 100 mg produktu SPRYCEL w 22 godziny po 4-dniowym podawaniu 40 mg omeprazolu w stanie stacjonarnym, stwierdzono zmniejszenie wartości AUC dazatynibu o 43% i wartości C_{max} dazatynibu o 42%. U pacjentów leczonych produktem SPRYCEL, zamiast stosowania antagonistów receptora H₂ lub inhibitorów pompy protonowej należy rozważyć leki zobojętniające sok żołądkowy (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Z danych nieklinicznych wynika, że rozpuszczalność dazatynibu zależy od pH. Równoczesne podanie wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu z produktem SPRYCEL u zdrowych ochotników zmniejszało AUC pojedynczej dawki produktu SPRYCEL o 55%, a C_{max} o 58%. Jednakże,

w przypadku podawania leków zobojętniających kwas żołądkowy 2 godziny przed dawką jednorazową produktu SPRYCEL nie obserwowano żadnych istotnych zmian w stężeniu lub w ekspozycji na dazatynib. W związku z tym, leki zobojętniające mogą być podawane do 2 godzin przed lub w 2 godziny po podaniu produktu SPRYCEL (patrz punkt 4.4).

Substancje czynne, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem dazatynibu

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratów CYP3A4 może zwiększyć ekspozycję na substrat CYP3A4. W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, podanie dazatynibu w dawce 100 mg zwiększało ekspozycję na symwastatynę, która jest znanym substratem CYP3A4, przez zwiększenie AUC o 20% oraz C_{max} o 37%. Nie można wykluczyć, że działanie to jest silniejsze po wielokrotnym podaniu dazatynibu. Dlatego należy zachować ostrożność stosując substraty CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (jak np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydil lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]) u pacjentów otrzymujących produkt dazatynibu (patrz punkt 4.4).

Z danych *in vitro* wynika możliwe ryzyko interakcji z substratami CYP2C8, takimi jak glitazony.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zarówno mężczyźni aktywni seksualnie, jak i kobiety w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Na podstawie danych dotyczących stosowania u ludzi istnieje podejrzenie, że dazatynib wywołuje wady wrodzone, w tym wady cewy nerwowej i ma szkodliwe działanie farmakologiczne na płód, gdy jest podawany podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu SPRYCEL nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia dazatynibem. W przypadku stosowania produktu SPRYCEL w czasie ciąży, pacjentka musi być poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Dane dotyczące wydzielania dazatynibu w mleku kobiecym lub mleku zwierząt są niewystarczające/ograniczone. Dane fizyko-chemiczne oraz dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne dotyczące dazatynibu wskazują na wydzielanie z mlekiem kobiecym, w związku z czym nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia z użyciem produktu SPRYCEL należy przerwać karmienie piersią.

Należy unikać zajścia ciąży i karmienia piersią podczas stosowania produktu SPRYCEL w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Płodność

W badaniach na zwierzętach leczenie dazatynibem nie miało wpływu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3). Lekarze i inni pracownicy ochrony zdrowia powinni udzielić porad pacjentom płci męskiej w odpowiednim wieku na temat możliwego wpływu produktu SPRYCEL na płodność, przy czym porady te mogą uwzględniać możliwość oddania nasienia do banku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

SPRYCEL wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia w trakcie leczenia dazatynibem takich działań niepożądanych jak zawroty głowy lub zaburzenia widzenia. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane opisane poniżej dotyczą ekspozycji na SPRYCEL stosowany w monoterapii we wszystkich dawkach ocenianych w badaniach klinicznych (N=2900), w tym u 324 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 2388 dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu z CML w fazie przewlekłej lub zaawansowanej, lub z Ph+ ALL oraz 188 dzieci i młodzieży.

U 2712 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL, mediana czasu leczenia wynosiła 19,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca). W randomizowanym badaniu obejmującym pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana czasu leczenia wynosiła około 60 miesięcy. U 1618 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej mediana czasu leczenia wynosiła 29 miesięcy (zakres 0 do 92,9 miesiąca). U 1094 dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL mediana czasu leczenia wynosiła 6,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca). Spośród 188 pacjentów w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży mediana czasu leczenia wynosiła 26,3 miesiąca (zakres 0 do 99,6 miesiąca). W podgrupie obejmującej 130 dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej leczonych produktem SPRYCEL mediana czasu leczenia wynosiła 42,3 miesiąca (zakres 0,1 do 99,6 miesiąca).

U większości pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w pewnym okresie leczenia występowały działania niepożądane. W ogólnej populacji 2712 pacjentów leczonych produktem SPRYCEL, u 520 (19%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu SPRYCEL u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP był podobny do profilu bezpieczeństwa w populacji dorosłych, bez względu na postać farmaceutyczną, z wyjątkiem braku opisanych przypadków wysięku osierdziowego, wysięku opłucnowego, obrzęku płuc czy nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży. Ze 130 dzieci i młodzieży z CML CP leczonych produktem SPRYCEL u 2 (1,5%) wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych leczonych produktem SPRYCEL w monoterapii oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiły następujące działania niepożądane, z wyjątkiem nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, (Tabela 5.). Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5.: Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Bardzo często</i>	zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne)
<i>Często</i>	zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem Herpes (w tym cytomegalowirusem - CMV), zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa (w tym niezbyt częste przypadki zakończone zgonem)
<i>Częstość nieznana</i>	reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często</i>	mielosupresja (w tym niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość)
<i>Często</i>	neutropenią z gorączką
<i>Niezbyt często</i>	powiększenie węzłów chłonnych, limfopenia

<i>Rzadko</i>	aplazja układu czerwonokrwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)
<i>Rzadko</i>	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia endokrynologiczne	
<i>Niezbyt często</i>	niedoczynność tarczycy
<i>Rzadko</i>	nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często</i>	zaburzenia łaknienia ^a , hiperurykemia
<i>Niezbyt często</i>	zespół rozpadu guza, odwodnienie, hipoalbuminemia, hipercholesterolemia
<i>Rzadko</i>	cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często</i>	depresja, bezsenność
<i>Niezbyt często</i>	lęk, stan splątania, niestabilność emocjonalna, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często</i>	bóle głowy
<i>Często</i>	neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność
<i>Niezbyt często</i>	krwawienie w OUN ^{*b} , omdlenie, drżenia, niepamięć, zaburzenia równowagi
<i>Rzadko</i>	udar naczyniowy mózgu, przemijające napady niedokrwienne, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu VII, otępienie, ataksja
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchость oczu
<i>Niezbyt często</i>	upośledzenie widzenia, zapalenia spojówek, światłowstręt, nasilone łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Często</i>	szumy uszne
<i>Niezbyt często</i>	utrata słuchu, zawroty głowy
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^{*c} , wysięk osierdziowy*, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca
<i>Niezbyt często</i>	zawał serca (czasem zakończony zgonem)*, wydłużenie odstępu QT*, zapalenie osierdza, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca, nieprawidłowości załamka T w EKG, zwiększenie aktywności troponiny
<i>Rzadko</i>	przerost prawej komory, zapalenia mięśnia serca, ostry zespół wieńcowy, wydłużenie odstępu PR w elektrokardiogramie, choroba wieńcowa, zapalenie opłucnej i osierdza
<i>Częstość nieznana</i>	migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	krwotok ^{*d}
<i>Często</i>	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy
<i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica
<i>Rzadko</i>	zakrzepica żył głębokich, zatorowość, sinica marmurkowata
<i>Częstość nieznana</i>	mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo często</i>	wysięk w jamie opłucnej*, duszność
<i>Często</i>	obrzęk płuc*, nadciśnienie płucne*, nacieki w płucach, zapalenie płuc, kaszel
<i>Niezbyt często</i>	nadciśnienie tętnicze płucne, skurcz oskrzeli, astma, chłonnokotok*
<i>Rzadko</i>	zakrzepica płucna, ostry zespół zaburzeń oddychania
<i>Częstość nieznana</i>	śródmiażdżowa choroba płuc

Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często</i>	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
<i>Często</i>	krwawienie z przewodu pokarmowego*, zapalenie okrężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej
<i>Niezbyt często</i>	zapalenie trzustki (w tym ostre zapalenie trzustki), owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, wodobrzusze*, szczelina odbytu, dysfagia, choroba refluksowa przełyku
<i>Rzadko</i>	gastroenteropatia związana z utratą białka, niedrożność jelita, przetoka odbytu
<i>Częstość nieznana</i>	śmiertelne krwawienie z przewodu pokarmowego*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Niezbyt często</i>	zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, cholestaza
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często</i>	wysypka skórna ^e
<i>Często</i>	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się
<i>Niezbyt często</i>	agranulocytowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodyestezji dłoniowo-podeszwowej, zaburzenia dotyczące włosów
<i>Rzadko</i>	leukoklastyczne zapalenie naczyń, zwłóknienie skóry
<i>Częstość nieznana</i>	zespół Stevensa-Johnsona ^f
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często</i>	bóle kostno-mięśniowe ^g
<i>Często</i>	bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni
<i>Niezbyt często</i>	rabdomioliza, martwica kości, zapalenie mięśni, zapalenie ścięgien, zapalenie stawów
<i>Rzadko</i>	opóźnienie zrastania się nasad kości ^h , opóźnienie wzrostu ^h
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często</i>	zaburzenie czynności nerek (w tym niewydolność nerek), częste oddawanie moczu, proteinuria
<i>Częstość nieznana</i>	zespół nerczycowy
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
<i>Rzadko</i>	aborcja
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często</i>	ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	obrzęk obwodowy ⁱ , zmęczenie, gorączka, obrzęk twarzy ^j
<i>Często</i>	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony ^{*k} , dreszcze
<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie, inne obrzęki powierzchniowe ^l
<i>Rzadko</i>	zaburzenia chodu
Badania diagnostyczne	
<i>Często</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
<i>Niezbyt często</i>	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Często</i>	stłuczenia

^a W tym zmniejszenie apetytu, wczesne uczucie sytości, zwiększenie apetytu.

^b W tym krwotok w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krwiak mózgowy, krwotok mózgowy, krwiak nadwardówkowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podwardówkowy i krwotok podtwardówkowy.

^c W tym zwiększone stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego, zaburzenia czynności komórek, zaburzenie czynności lewej komory, zaburzenie czynności prawej komory, niewydolność serca, ostra niewydolność serca, przewlekła

- niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomiopatia zastoinowa, niedomoga rozkurczowa, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa, niewydolność lewej komory, niewydolność prawej komory, zmniejszona ruchliwość komór.
- ^d Bez krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień w OUN, te działania niepożądane wymieniono odpowiednio w „Zaburzeniach żołądka i jelit” i „Zaburzeniach układu nerwowego”.
- ^e W tym wysypka polekowa, rumień, rumień wielopostaciowy, erytroza, wysypka złuszcząca, rumień uogólniony, wysypka narządów płciowych, potówka czerwona, prosaki, potówki, łuszczyca krostkowa, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, uogólniona wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie się skóry, podrażnienie skóry, toksyczne wykwity skórne, pokrzywka pęcherzykowa i wysypka pochodzenia naczyniowego.
- ^f Po wprowadzeniu do obrotu, odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona. Nie można było ustalić, czy te śluzówkowo-skinne działania niepożądane były bezpośrednio związane z produktem SPRYCEL czy z produktami leczniczymi stosowanymi jednocześnie.
- ^g W trakcie leczenia lub po jego przerwaniu odnotowano ból mięśniowo-szkieletowy.
- ^h W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży częstość występowania odnotowana jako często.
- ⁱ Obrzęk opadowy, obrzęk miejscowy, obrzęk obwodowy.
- ^j Obrzęk spojówek, obrzęk oczu, opuchnięcie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk warg, obrzęk płamki, obrzęk ust, obrzęk oczodołu, obrzęk okołoczodołowy, opuchnięcie twarzy.
- ^k Przeciążenie płynami, zatrzymanie płynów, obrzęki w przewodzie pokarmowym, obrzęk uogólniony, obrzęki obwodowe, obrzęk, obrzęk z powodu choroby serca, wysięk okołonerkowy, obrzęk pozabiegowy, obrzęk trzewny.
- ^l Opuchnięcie narządów płciowych, obrzęk w miejscu nacięcia, obrzęk narządów płciowych, obrzęk prącia, opuchnięcie prącia, obrzęk moszny, opuchnięcie skóry, opuchnięcie jądra, opuchnięcie sromu i pochwy.
- * Dodatkowe dane patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Mielosupresja

Leczenie produktem SPRYCEL jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości. Występują one wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej (patrz punkt 4.4).

Krwawienia

U pacjentów przyjmujących produkt SPRYCEL zgłoszono działania niepożądane związane z krwawieniem po stosowanym leczeniu, począwszy od wybroczyn i krwawienia z nosa po krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4).

Retencja płynów

Różne działania niepożądane, takie jak wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk osierdziowy z obrzękiem powierzchownym lub bez, można określić łącznie jako „zatrzymanie płynów”. W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, po co najmniej 60 miesiącach obserwacji, działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów po leczeniu dazatynibem obejmowały wysięk opłucnowy (28%), obrzęki powierzchowne (14%), nadciśnienie płucne (5%), obrzęk uogólniony (4%) i wysięk osierdziowy (4%). Zastoinową niewydolność serca/zaburzenia czynności serca i obrzęk płuc odnotowano u < 2% pacjentów.

Skumulowana w czasie częstość występowania wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) u pacjentów leczonych dazatynibem wynosiła 10% po 12 miesiącach, 14% po 24 miesiącach, 19% po 36 miesiącach, 24% po 48 miesiącach i 28% po 60 miesiącach. Nawrotowy wysięk opłucnowy wystąpił łącznie u 46 pacjentów leczonych dazatynibem. U siedemnastu pacjentów wystąpiły 2 osobne działania niepożądane, u 6 wystąpiły 3 działania niepożądane, u 18 od 4 do 8 działań niepożądanych, a u 5 > 8 epizodów wysięku opłucnowego.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego stopnia 1. lub 2. wynosiła 114 tygodni (zakres 4 do 299 tygodni). Wysięk opłucnowy związany z dazatynibem oceniono jako ciężki (stopnia 3. lub 4.) u mniej niż 10% pacjentów z wysiękiem opłucnowym. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego stopnia ≥ 3 wynosiła 175 tygodni (zakres 114 do 274 tygodni). Mediana czasu trwania związanego z dazatynibem wysięku opłucnowego (dowolnego stopnia) wynosiła 283 dni (około 40 tygodni).

Wysięk opłucnowy był zazwyczaj odwracalny i ustępował po odstawieniu produktu SPRYCEL i zastosowaniu diuretyków lub innych odpowiednich metod leczenia wspomagającego (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wśród pacjentów leczonych dazatynibem, u których wystąpił związany z lekiem

wysięk opłucnowy (n=73), u 45 (62%) przerwano podawanie leku, a u 30 (41%) zmniejszono jego dawkę. Dodatkowo 34 (47%) pacjentów otrzymało diuretyki, 23 (32%) otrzymało kortykosteroidy, a 20 (27%) otrzymało zarówno kortykosteroidy, jak i diuretyki. U dziewięciu (12%) pacjentów wykonano terapeutyczny drenaż jamy opłucnej.

Sześć procent pacjentów leczonych dazatynibem przerwało leczenie z powodu związanego z lekiem wysięku opłucnowego.

Wysięk opłucnowy nie miał niekorzystnego wpływu na zdolność pacjentów do uzyskania odpowiedzi.

Wśród pacjentów leczonych dazatynibem z wysiękiem opłucnowym u 96% uzyskano odpowiedź cCCyR, u 82% – MMR, a u 50% osiągnięto odpowiedź MR4.5 pomimo przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki.

Dodatkowe informacje na temat pacjentów z CML w fazie przewlekłej oraz z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL przedstawiono w punkcie 4.4.

U pacjentów z wysiękiem w jamie opłucnej odnotowano przypadki chłonnokotoku. Niektóre przypadki chłonnokotoku ustąpiły po odstawieniu dazatynibu, przerwaniu stosowania lub po zmniejszeniu dawki, niemniej jednak większość przypadków wymagała dodatkowego leczenia.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem. W tych przypadkach TNP było zgłaszane po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad roku leczenia. Pacjenci, u których zgłaszano występowanie TNP podczas leczenia dazatynibem, zwykle przyjmowali inne produkty lecznicze lub występowały u nich choroby współistniejące z podstawową chorobą nowotworową. U pacjentów z TNP obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po zaprzestaniu leczenia dazatynibem.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej 1 pacjent (<1%) leczony produktem SPRYCEL miał QTcF > 500 msec po co najmniej 12 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.4). Nie zgłoszono żadnych dodatkowych pacjentów z wartością QTcF > 500 msec po co najmniej 60 miesiącach obserwacji.

W 5 badaniach klinicznych II fazy u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, kilkakrotne zapisy EKG wykonywane przed przystąpieniem do leczenia i we wcześniej wyznaczonych odstępach czasowych, wykonano u 865 pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Wyniki badań EKG odczytywano centralnie. Obliczając długość odstępu QT stosowano poprawkę, uwzględniającą częstość rytmu serca, zgodnie ze wzorem Fridericia. We wszystkich punktach czasowych w 8. dniu od rozpoczęcia podawania leku, średnia zmiana odstępu QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 4 - 6 msec, przy górnym 95% przedziale ufności < 7 msec. W badaniach klinicznych u 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, którzy otrzymywali produkt SPRYCEL zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie QTcF > 500 msec (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane związane z sercem

Pacjentów z czynnikami ryzyka lub z chorobą serca w wywiadzie należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca oraz należy w odpowiedni sposób oceniać i leczyć (patrz punkt 4.4).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów w fazie przewlekłej CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem (mediana czasu leczenia 30 miesiące), częstość występowania wysięku w jamie opłucnej i zastoinowej niewydolność serca/zaburzenia czynności serca była mniejsza u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w

dawce 100 mg raz na dobę niż u pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w dawce 70 mg podawanej dwa razy na dobę. Również mielosupresję obserwowano rzadziej w leczonych grupach po podaniu 100 mg raz na dobę (patrz poniżej Badania diagnostyczne). Mediana czasu leczenia w grupie z zastosowaniem dawki 100 mg raz na dobę wynosiła 37 miesięcy (zakres 1–91 miesięcy). Skumulowana częstość występowania wybranych działań niepożądanych, które zaobserwowano po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę, przedstawiono w Tabeli 6a.

Tabela 6a: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania (nietolerancja lub oporność na imatynib w fazie przewlekłej CML)^a

	Co najmniej 2-letni okres obserwacji		Co najmniej 5-letni okres obserwacji		Co najmniej 7-letni okres obserwacji	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zalecane określenie	Odsetek pacjentów (%)					
Biegunka	27	2	28	2	28	2
Retencja płynów	34	4	42	6	48	7
Obrzęk powierzchnowy	18	0	21	0	22	0
Wysięk opłucnowy	18	2	24	4	28	5
Obrzęk uogólniony	3	0	4	0	4	0
Wysięk osierdziowy	2	1	2	1	3	1
Nadciśnienie płucne	0	0	0	0	2	1
Krwotok	11	1	11	1	12	1
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2	1	2	1	2	1

^a Wyniki badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania w populacji z zastosowaniem zalecanej dawki początkowej 100 mg raz na dobę (n=165)

W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania, u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej i Ph+ ALL, mediana leczenia wynosiła 14 miesięcy dla fazy akceleracji w CML, 3 miesiące dla mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML, 4 miesiące dla limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego w CML i 3 miesiące dla Ph+ ALL. Wybrane działania niepożądane, które zaobserwowano po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej 140 mg raz na dobę przedstawiono w Tabeli 6b. Oceniano również schemat dawkowania 70 mg dwa razy na dobę. Schemat dawkowania 140 mg raz na dobę miał profil skuteczności porównywalny ze schematem dawkowania 70 mg dwa razy na dobę, lecz z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

Tabela 6b: Wybrane działania niepożądane obserwowane w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: CML w fazie zaawansowanej i ALL Ph⁺^a

Zalecane określenie	140 mg raz na dobę n = 304	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
	Odsetek pacjentów (%)	
Biegunka	28	3
Retencja płynów	33	7
Obrzęk powierzchowny	15	< 1
Wysięk opłucnowy	20	6
Obrzęk uogólniony	2	0
Zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca ^b	1	0
Wysięk osierdziowy	2	1
Obrzęk płuc	1	1
Krwotok	23	8
Krwawienie z przewodu pokarmowego	8	6

^a Wyniki badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania w populacji z zastosowaniem zalecanej dawki początkowej 140 mg raz na dobę (n=304) w 2-letnim okresie końcowej obserwacji.

^b W tym zaburzenia czynności komór, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, kardiomiopatia zastoinowa, niedomoga rozkurczowa, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i niewydolność komorowa.

Ponadto, przeprowadzono dwa badania w grupie 161 u dzieci i młodzieży z Ph⁺ ALL, którym podawano produkt SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią. W badaniu głównym wzięło udział 106 dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali produkt SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią w sposób ciągły. W badaniu wspomagającym wzięło udział 55 dzieci i młodzieży, z czego 35 pacjentów otrzymywało produkt SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie leczenia przerywanego (dwa tygodnie leczenia, a następnie jeden do dwóch tygodni bez leczenia), a 20 pacjentów otrzymywało produkt SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią w sposób ciągły. W grupie 126 dzieci i młodzieży z Ph⁺ ALL leczonych produktem SPRYCEL w sposób ciągły, mediana czasu leczenia wynosiła 23,6 miesiąca (zakres 1,4 do 33 miesięcy).

U 2 (1,6%) ze 126 dzieci i młodzieży z Ph⁺ ALL leczonych w sposób ciągły wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W Tabeli 7. wymieniono działania niepożądane występujące w tych dwóch z udziałem dzieci i młodzieży z częstością $\geq 10\%$ u pacjentów leczonych w sposób ciągły. Warto zauważyć, że wysięk opłucnowy odnotowano u 7 (5,6%) pacjentów w tej grupie i dlatego też nie został ujęty w tabeli.

Tabela 7.: Działania niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ dzieci i młodzieży z Ph⁺ ALL leczonych produktem SPRYCEL w sposób ciągły w skojarzeniu z chemioterapią (N=126)^a

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów (%)	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Neutropenia z gorączką	27,0	26,2
Nudności	20,6	5,6
Wymioty	20,6	4,8
Ból brzucha	14,3	3,2
Biegunka	12,7	4,8
Gorączka	12,7	5,6
Bóle głowy	11,1	4,8
Zmniejszone łaknienie	10,3	4,8
Zmęczenie	10,3	0

^a W badaniu głównym łącznie 24 ze 106 pacjentów stosowało proszek do sporządzania zawiesiny doustnej przynajmniej raz, z czego 8 pacjentów stosowało wyłącznie proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Hematologia

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, u pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, po co najmniej 12 miesiącach obserwacji stwierdzono następujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. lub 4.: neutropenia (21%), małopłytkowość (19%) i niedokrwistość (10%). Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączne wskaźniki występowania neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości wynosiły, odpowiednio 29%, 22% i 13%.

U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej leczonych produktem SPRYCEL, u których stwierdzono mielosupresję stopnia 3. lub 4., powrót do stanu wyjściowego następował zwykle po krótkim zaprzestaniu podawania i (lub) zmniejszeniu dawki, natomiast u 1,6% pacjentów, po co najmniej 12 miesiącach obserwacji, zaprzestano leczenia na stałe. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny wskaźnik zaprzestania leczenia na stałe z powodu mielosupresji stopnia 3. lub 4. wynosił 2,3%.

U pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem stwierdzano zgodnie niedobór krwinek (małopłytkowość, neutropenię oraz niedokrwistość). Jednakże, występowanie niedoboru krwinek było oczywiście zależne od stadium choroby. Częstość występowania zaburzeń hematologicznych stopnia 3. lub 4. przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8.: Zaburzenia hematologiczne stopnia 3./4. wg CTC w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem^a

	Faza przewlekła (n= 165) ^b	Faza akceleracji (n= 157) ^c	Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego (n= 74) ^c	Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego i Ph+ ALL (n= 168) ^c
	Odsetek pacjentów (%)			
Wskaźniki hematologiczne				
Neutropenia	36	58	77	76
Małopłytkowość	23	63	78	74
Niedokrwistość	13	47	74	44

^a Wyniki badania III fazy dotyczącego optymalizacji dawkowania odnotowane w 2-letnim okresie obserwacji.

^b Wyniki badania CA180-034 w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę.

^c Wyniki badania CA180-035 w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 140 mg raz na dobę.

Stopnie wg CTC: neutropenia (stopień 3. $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, stopień 4. $< 0,5 \times 10^9/l$); małopłytkowość (stopień 3. $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, stopień 4. $< 25 \times 10^9/l$); niedokrwistość (hemoglobina stopień 3. $\geq 65 - < 80$ g/l, stopień 4. < 65 g/l).

Łączne wskaźniki dotyczące cytopenii stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów leczonych dawką 100 mg raz na dobę były podobne po 2 i 5 latach, w tym dla: neutropenii (35% vs. 36%), małopłytkowości (23% vs. 24%) i niedokrwistości (13% vs. 13%).

U pacjentów, u których wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego stopnia 3. lub 4., powrót wartości morfotycznych krwi do normy następował w większości przypadków po krótkim okresie wstrzymania leku i (lub) zmniejszenia dawki. W przypadku 5% pacjentów konieczne było całkowite zakończenie podawania preparatu. W przeważającej części pacjenci kontynuowali leczenie bez nawrotu objawów supresji szpiku kostnego.

Biochemia

W badaniu dotyczącym nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, hipofosfatemii stopnia 3. lub 4. stwierdzono u 4% pacjentów otrzymujących produkt SPRYCEL, a zwiększenie aktywności transaminaz oraz stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. stwierdzono u $\leq 1\%$ pacjentów po co najmniej 12 miesiącach obserwacji. Po co najmniej 60 miesiącach obserwacji łączny wskaźnik występowania hipofosfatemii stopnia 3. lub 4. wynosił 7%, zwiększonego stężenia kreatyniny i bilirubiny stopnia 3. lub 4. wynosił 1%, a zwiększenia aktywności transaminaz stopnia 3. lub 4.

pozostał na poziomie $< 1\%$. Nie zaprzestano leczenia produktem SPRYCEL z powodu zaburzeń tych biochemicznych wskaźników laboratoryjnych.

2-letni okres obserwacji

Podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u 1% pacjentów z CML (opornych na lub nietolerujących imatynibu) w fazie przewlekłej, natomiast u 1 do 7% pacjentów z zaawansowanymi postaciami CML oraz z Ph+ ALL. Poziomy te wyrównywały się zazwyczaj po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w fazie przewlekłej CML podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u $\leq 1\%$ pacjentów z podobnie małą częstością w czterech leczonych grupach. W badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania w fazie zaawansowanej CML i Ph+ ALL, podwyższoną aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny stopnia 3. lub 4. obserwowano u od 1% do 5% pacjentów w grupach badanych.

U około 5% pacjentów leczonych SPRYCEL, u których wyjściowe stężenie wapnia w surowicy krwi było prawidłowe, w którymś momencie leczenia występowała przemijająca hipokalcemia stopnia 3. lub 4. W przeważającej większości przypadków nie obserwowano związku pomiędzy obniżeniem stężenia wapnia a objawami klinicznymi. U pacjentów z hipokalcemią stopnia 3. lub 4. uzyskiwano zazwyczaj prawidłowe stężenie wapnia po doustnej suplementacji wapniem. Hipokalcemię, hipokaliemię i hipofosfatemię stopnia 3 i 4 obserwowano u pacjentów we wszystkich fazach CML, ale u pacjentów z mieloblastyczną lub limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ ALL ze zwiększoną częstością. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 3. lub 4. obserwowano u $< 1\%$ pacjentów w fazie przewlekłej CML, a u pacjentów w fazie zaawansowanej CML ze wzrastającą częstością od 1 do 4%.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL stosowanego w monoterapii u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP był porównywalny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu SPRYCEL u dorosłych oraz oczekiwanymi działaniami związanymi z chemioterapią, z wyjątkiem niższego odsetka przypadków wysięku opłucnowego u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych.

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z CML częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zgodna ze znanym profilem parametrów laboratoryjnych u dorosłych.

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z ALL częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zgodna ze znanym profilem parametrów laboratoryjnych u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką stosujących chemioterapię zasadniczą.

Szczególne populacje

Chociaż profil bezpieczeństwa produktu SPRYCEL u osób w podeszłym wieku i w populacji młodszych pacjentów był podobny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie częściej obserwowanych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, wysięk opłucnowy, duszność, kaszel, krwotok w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, zaburzenia apetytu jest bardziej prawdopodobne i wystąpienie rzadziej obserwowanych działań niepożądanych takich jak wzdęcia, zawroty głowy, wysięk osierdziowy, zastoinowa niewydolność serca, zmniejszenie masy ciała jest bardziej prawdopodobne i dlatego należy ich dokładnie monitorować (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu SPRYCEL w badaniach klinicznych jest ograniczone do pojedynczych przypadków. Największe przedawkowanie po podaniu 280 mg na dobę przez jeden tydzień opisano u dwóch pacjentów i u obu stwierdzono istotne zmniejszenie ilości płytek. Ponieważ podawanie dazatynibu jest związane z mielosupresją stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4), pacjenci, którzy przyjmują dawkę większą niż zalecana powinni być ściśle monitorowani w kierunku mielosupresji i należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01EA02

Farmakodynamika

Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

Mechanizm działania

In vitro, dazatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej jak i odpornej na imatynib. Badania przedkliniczne wskazują, że dazatynib może przełamać oporność wynikającą ze zwiększonej ekspresji BCR-ABL, z mutacji domeny kinazy BCR-ABL, aktywacji alternatywnych dróg sygnalizacyjnych obejmujących kinazy rodziny SRC (LYN, HCK) oraz zwiększoną ekspresję genu determinującego oporność wielolekową. Dodatkowo, dazatynib hamuje kinazy rodziny SRC w stężeniach subnanomolarnych.

In vivo, w kilku oddzielnych eksperymentach z zastosowaniem mysiego modelu CML, dazatynib zapobiegał progresji fazy przewlekłej CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami CML przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach I fazy uzyskano odpowiedź hematologiczną i cytogenetyczną we wszystkich fazach CML i w Ph+ ALL u pierwszych 84 pacjentów, którzy byli leczeni i obserwowani aż do 27 miesięcy. Odpowiedź była trwała w przypadku wszystkich faz CML i Ph+ ALL.

Przeprowadzono cztery otwarte badania kliniczne II fazy, z jednym ramieniem, bez grupy kontrolnej, w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dazatynibu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w mieloblastycznej postaci przełomu blastycznego, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję imatynibu. Przeprowadzono także jedno nieporównawcze badanie z randomizacją pacjentów w fazie przewlekłej, u których nie uzyskano odpowiedzi po wstępnym leczeniu imatynibem w dawce 400 lub 600 mg. Początkowa dawka wynosiła 70 mg dazatynibu dwa razy na dobę. Dopuszczalne były zmiany dawki w celu poprawy skuteczności działania lub opanowania toksyczności (patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono dwa randomizowane, otwarte badania III fazy oceniające skuteczność dazatynibu podawanego raz na dobę w porównaniu do dazatynibu podawanego dwa razy na dobę. Ponadto przeprowadzono jedno otwarte, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej.

Skuteczność dazatynibu oceniana jest na podstawie odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych.

Trwałość odpowiedzi i oszacowany wskaźnik przeżycia dostarcza dodatkowych dowodów klinicznej skuteczności dazatynibu.

Badaniami klinicznymi objęto 2712 pacjentów, 23% spośród nich miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat.

Faza przewlekła CML - Pacjenci nowo zdiagnozowani

Przeprowadzono międzynarodowe, otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, porównawcze badanie III fazy u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej produkt SPRYCEL w dawce 100 mg raz na dobę lub imatynib w dawce 400 mg raz na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym był procent potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. complete cytogenetic response, cCCyR) w ciągu 12 miesięcy. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania cCCyR (miara trwałości odpowiedzi), czas do wystąpienia cCCyR, odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (ang. major molecular response, MMR), czas do wystąpienia MMR, czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression free survival, PFS) i całkowite przeżycie (ang. overall survival, OS). Inne istotne wyniki skuteczności obejmowały odsetek chorych z CCyR i z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR). Badanie jest w toku.

Do badanych grup zrandomizowano 519 pacjentów: 259 do produktu SPRYCEL i 260 do imatynibu. Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona między obu badanymi grupami w odniesieniu do wieku (mediana wieku wynosiła 46 lat w grupie produktu SPRYCEL i 49 lat w grupie imatynibu; odpowiednio, 10% i 11% stanowili pacjenci w wieku 65 lat i więcej), płci (kobiety odpowiednio 44% i 37%) i rasy (odpowiednio, 51% i 55% rasa kaukaska; 42% i 37% rasa azjatycka). Na początku badania rozkład wg skali Hasforda był podobny w grupach otrzymujących produkt SPRYCEL i imatynib (odpowiednio, niskie ryzyko: 33% i 34%; pośrednie ryzyko 48% i 47%; wysokie ryzyko: 19% i 19%,).

W minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, 85% pacjentów randomizowanych do grupy produktu SPRYCEL i 81% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzeszanie leczenia w ciągu 12 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 3% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 5% pacjentów leczonych imatynibem.

W co najmniej 60-miesięcznym okresie obserwacji, 60% pacjentów randomizowanych do grupy produktu SPRYCEL i 63% pacjentów randomizowanych do grupy imatynibu wciąż otrzymywało leczenie pierwszej linii. Zaprzeszanie leczenia w ciągu 60 miesięcy z powodu progresji wystąpiło u 11% pacjentów leczonych produktem SPRYCEL i 14% pacjentów leczonych imatynibem.

Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 9. W ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia cCCyR osiągnięto u statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej SPRYCEL w porównaniu do grupy otrzymującej imatynib. Skuteczność produktu SPRYCEL konsekwentnie wykazano w różnych podgrupach, w tym dotyczących wieku, płci i stopnia ryzyka wg skali Hasforda przed rozpoczęciem leczenia.

Tabela 9.: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej

	SPRYCEL n= 259	imatynib n= 260	wartość p
Odsetek odpowiedzi (95% CI)			
Odpowiedź cytogenetyczna			
w ciągu 12 miesięcy			
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)	—
w ciągu 24 miesięcy			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
w ciągu 36 miesięcy			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
w ciągu 48 miesięcy			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
w ciągu 60 miesięcy			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
CCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Większa odpowiedź molekularna ^c			
12 miesięcy	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 miesiące	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 miesięcy	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 miesięcy	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 miesięcy	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Współczynnik ryzyka (HR)			
w ciągu 12 miesięcy (99,99% CI)			
Czas do cCCyR	1,55 (1,0–2,3)		p< 0,0001*
Czas do MMR	2,01 (1,2–3,4)		p< 0,0001*
Trwałość cCCyR	0,7 (0,4–1,4)		p< 0,035
w ciągu 24 miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,49 (1,22–1,82)		—
Czas do MMR	1,69 (1,34–2,12)		—
Trwałość cCCyR	0,77 (0,55–1,10)		—
w ciągu 36 miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,48 (1,22–1,80)		—
Czas do MMR	1,59 (1,28–1,99)		—
Trwałość cCCyR	0,77 (0,53–1,11)		—
w ciągu 48 miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,45 (1,20–1,77)		—
Czas do MMR	1,55 (1,26–1,91)		—
Trwałość cCCyR	0,81 (0,56–1,17)		—
w ciągu 60 miesięcy (95% CI)			
Czas do cCCyR	1,46 (1,20–1,77)		p=0,0001
Czas do MMR	1,54 (1,25–1,89)		p<0,0001
Trwałość cCCyR	0,79 (0,55–1,13)		p=0,1983

^a Potwierdzona pełna odpowiedź cytogenetyczna (cCCyR) jest definiowana jako odpowiedź stwierdzona w dwóch kolejnych oznaczeniach (w co najmniej 28 dniowym odstępie czasowym).

^b Pełna odpowiedź cytogenetyczna (CCyR) oceniana jest na podstawie jednorazowej oceny cytogenetycznej szpiku kostnego.

^c Większa odpowiedź molekularna (w jakimkolwiek czasie) była definiowana wg współczynnika BCR-ABL ≤ 0,1% w oznaczeniu metodą RQ PCR w próbkach krwi obwodowej ze standaryzacją zgodnie ze skalą międzynarodową. Są to łączne wskaźniki reprezentujące minimalny okres obserwacji w ciągu określonego czasu.

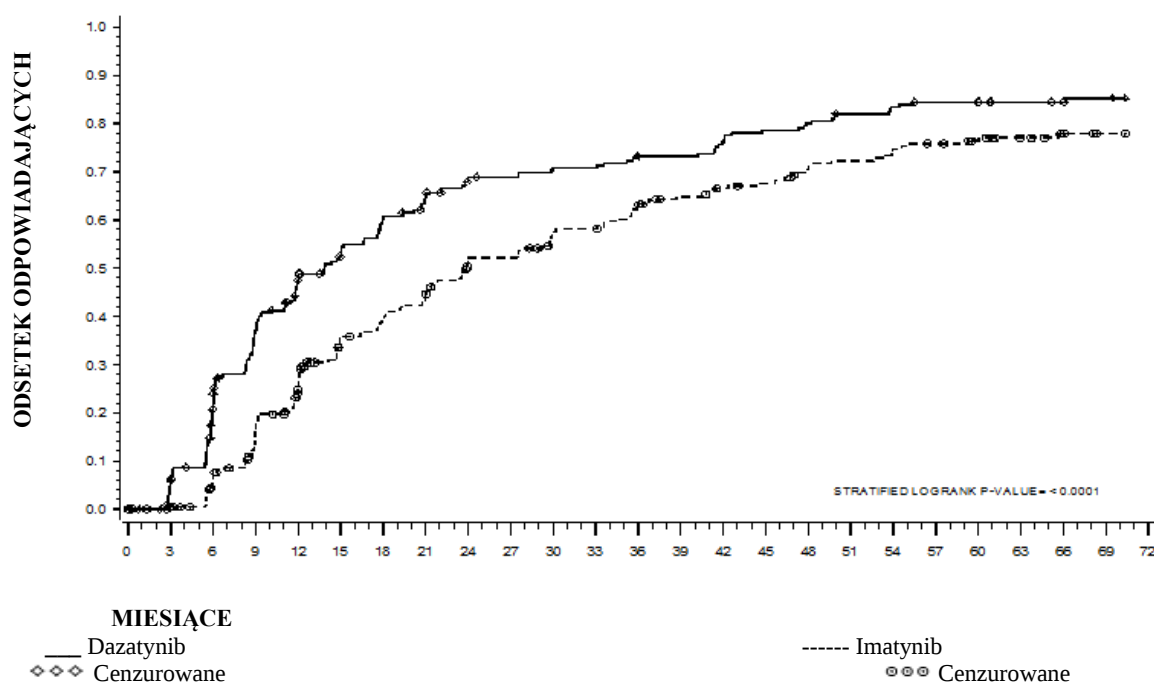
*Dostosowany do skali Hasforda i wskazujący istotność statystyczną w określonym na początku nominalnym poziomie istotności.

CI = przedział ufności

U pacjentów z potwierdzoną CCyR mediana czasu do wystąpienia cCCyR po 60-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 5,8 miesiąca w grupie imatynibu. U pacjentów z MMR mediana czasu do uzyskania MMR po 60-miesięcznym okresie obserwacji wynosiła 9,3 miesiąca w grupie produktu SPRYCEL i 15,0 miesięcy w grupie imatynibu. Wyniki te są zgodne z wartościami uzyskanymi po 12, 24 i 36 miesiącach.

Czas do uzyskania odpowiedzi MMR przedstawiono graficznie na Wykresie 1. Czas do uzyskania MMR był stale krótszy u pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi imatynib.

Wykres 1.: Kaplana-Meiera estymator czasu do większej odpowiedzi molekularnej (MMR)



GRUPA	# ODPOWIADAJĄCY / # Z RANDOMIZACJA	WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA (95% CI)
-------	------------------------------------	------------------------------

Dazatynib	198/259	
-----------	---------	--

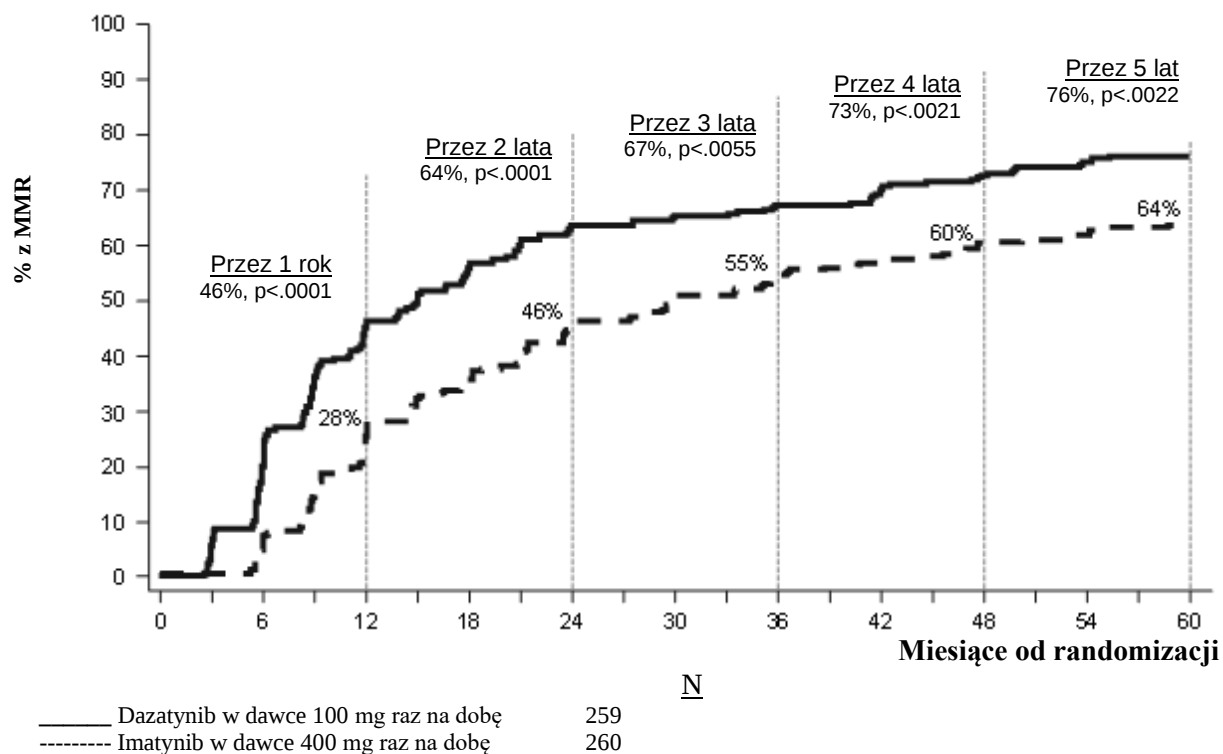
Imatynib	167/260	
----------	---------	--

Dazatynib wobec imatynibu		1,54 (1,25 - 1,89)
---------------------------	--	--------------------

Wskaźniki cCCyR, odpowiednio, w grupach leczonych produktem SPRYCEL i imatynibem w ciągu 3 miesięcy (54% i 30%), 6 miesięcy (70% i 56%), 9 miesięcy (75% i 63%), 24 miesięcy (80% i 74%), 36 miesięcy (83% i 77%), 48 miesięcy (83% i 79%) i 60 miesięcy (83% i 79%) były współmierne z pierwszorzędowym punktem końcowym. Wskaźniki MMR, odpowiednio, w grupach leczonych produktem SPRYCEL i imatynibem w ciągu 3 miesięcy (8% i 0,4%), 6 miesięcy (27% i 8%), 9 miesięcy (39% i 18%), 12 miesięcy (46% i 28%), 24 miesięcy (64% i 46%), 36 miesięcy (67% i 55%), 48 miesięcy (73% i 60%) i 60 miesięcy (76% i 64%) były także współmierne z pierwszorzędowym punktem końcowym.

Wskaźniki MMR w poszczególnych punktach czasowych przedstawiono graficznie na Wykresie 2. Wskaźniki MMR były stale wyższe wśród pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem.

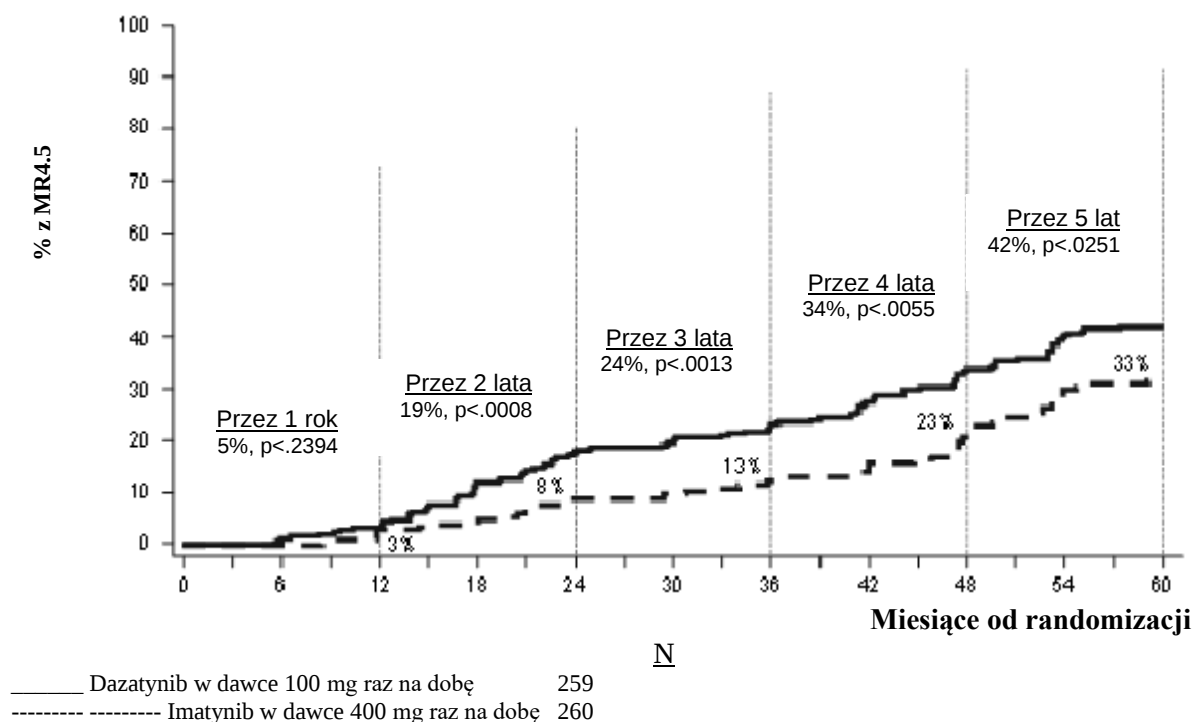
Wykres 2.: Wskaźniki MMR w czasie – wszyscy zrandomizowani pacjenci w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej



Odsetek pacjentów osiągających współczynnik BCR-ABL o wartości $\leq 0,01\%$ (zmniejszenie 4-log) w każdym czasie był większy w grupie leczonych produktem SPRYCEL w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (54,1% w stosunku do 45%). Odsetek pacjentów osiągających współczynnik BCR-ABL o wartości $\leq 0,0032\%$ (zmniejszenie 4,5-log) w każdym czasie był większy w grupie leczonych produktem SPRYCEL w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (44% w stosunku do 34%).

Wskaźniki MR4.5 w czasie przedstawiono graficznie na Wykresie 3. Odsetki MR4.5 w czasie były stale wyższe wśród pacjentów leczonych dazatinibem w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem.

Wykres 3.: Wskaźniki MR4.5 w czasie - wszyscy zrandomizowani pacjenci w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej



Wskaźnik MMR w każdym czasie, w każdej z grup ryzyka określonych przez wskaźnik Hasforda był większy w grupie leczonych produktem SPRYCEL w porównaniu z grupą leczonych imatynibem (niskiego ryzyka: 90% i 69%; pośredniego ryzyka: 71% i 65%; wysokiego ryzyka: 67% i 54%, odpowiednio).

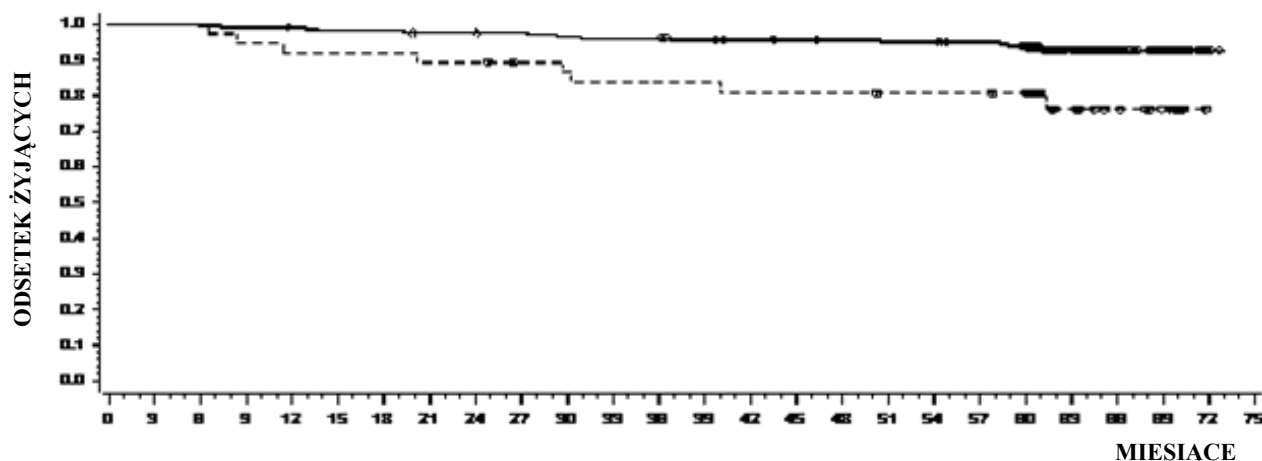
W dodatkowej analizie, więcej pacjentów leczonych dazatynibem (84%) uzyskało wczesną odpowiedź molekularną (definiowaną jako poziom BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 miesiącach) w porównaniu do pacjentów leczonych imatynibem (64%). Pacjenci uzyskujący wczesną odpowiedź molekularną mieli mniejsze ryzyko transformacji, wyższy wskaźnik czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wyższy wskaźnik całkowitego przeżycia (OS), jak przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10.: Pacjenci leczeni dazatynibem z BCR-ABL $\leq 10\%$ i $> 10\%$ po 3 miesiącach

Dazatynib N = 235	Pacjenci z BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 miesiącach	Pacjenci z BCR-ABL $> 10\%$ po 3 miesiącach
Liczba pacjentów (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformacja po 60 miesiącach, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Wskaźnik PFS po 60 miesiącach (95% CI)	92,0% (89,6; 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Wskaźnik OS po 60 miesiącach (95% CI)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

Wartość OS w poszczególnych punktach czasowych przedstawiono graficznie na Wykresie 4. Wartość OS była stale wyższa wśród pacjentów leczonych dazatynibem, u których osiągnięto poziom BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 miesiącach, niż wśród pacjentów, u których nie osiągnięto takiego poziomu.

Wykres 4.: Orientacyjny wykres całkowitego czasu przeżycia dla dazatynibu w zależności od poziomu BCR-ABL ($\leq 10\%$ lub $> 10\%$) po 3 miesiącach w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej



Pacjenci z ryzykiem zdarzeń

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

— $\leq 10\%$
◆◆◆ Cenzurowane

----- $> 10\%$
●●● Cenzurowane

GRUPA	# ZGONY / # Pacjenci	MEDIANA (95% CI)
WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA (95% CI)		
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)
$> 10\%$	8/37	(. - .)

0,29

(0,12 - 0,69)

Progresję choroby definiowano jako zwiększenie liczby białych krwinek pomimo odpowiedniego leczenia, utratę CHR, częściowej CyR lub CCyR, przejście do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego lub zgon. Szacowany 60-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosił 88,9% (CI: 84% - 92,4%) zarówno w grupie leczonej dazatynibem jak i imatynibem. Przejście w ciągu 60 miesięcy do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego występowało u mniejszej liczby pacjentów leczonych dazatynibem (n=8; 3%) w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem (n=15; 5,8%). Szacowany 60-miesięczny odsetek przeżyć pacjentów leczonych dazatynibem i imatynibem wynosił odpowiednio 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) i 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Nie było różnic w całkowitym czasie przeżycia (OS) (HR 1,01; 95% CI: 0,58 - 1,73; p=0,9800) i czasie przeżycia bez progresji choroby (PFS) (HR 1,00; 95% CI: 0,58 - 1,72; p=0,9998) między dazatynibem a imatynibem.

W przypadku pacjentów, którzy zgłosili progresję choroby lub przerwali leczenie dazatynibem lub imatynibem, przeprowadzono sekwencjonowanie BCR-ABL na próbkach krwi pacjentów, o ile były dostępne. W obu grupach leczenia zaobserwowano podobne wskaźniki mutacji. Mutacje wykryte wśród pacjentów leczonych dazatynibem obejmowały T315I, F317I/L i V299L. W grupie leczonych imatynibem stwierdzono odmienny zakres mutacji. W oparciu o dane *in vitro* wydaje się, że dazatynib nie jest aktywny przeciw mutacji T315I.

Faza przewlekła CML - Oporność lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie imatynibem

U pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu przeprowadzono dwa badania kliniczne. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności w tych badaniach była duża odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response, MCyR):

Badanie 1.

U pacjentów, u których wstępne leczenie imatynibem w dawce 400 lub 600 mg było nieskuteczne przeprowadzono badanie otwarte, randomizowane, nieporównawcze wieloośrodkowe. Pacjenci byli losowo przydzielani (2:1) do grupy otrzymującej dazatynib (70 mg dwa razy na dobę) lub imatynib (400 mg dwa razy na dobę). Przeniesienie do alternatywnego ramienia badania było dopuszczalne,

jeśli u pacjentów stwierdzano progresję choroby lub nietolerancję leczenia mimo zmiany dawkowania. Pierwszorzędnym punktem końcowym był MCyR w 12 tygodniu. Otrzymane wyniki obejmują grupę 150 pacjentów: 101 było randomizowanych do grupy otrzymującej dazatynib, a 49 do grupy otrzymującej imatynib (wszyscy byli oporni na imatynib). Mediana czasu od momentu rozpoznania do randomizacji wynosiła 64 miesiące dla pacjentów otrzymujących dazatynib i 52 miesiące dla pacjentów otrzymujących imatynib. Wszyscy pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni. Po wcześniejszym leczeniu imatynibem całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. complete haematologic response, CHR) po leczeniu uzyskano u 93% spośród wszystkich pacjentów. Wcześniejszą dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) po leczeniu imatynibem osiągnęło 28% pacjentów w ramieniu dazatynibu i 29% pacjentów w ramieniu imatynibu. Mediana czasu leczenia wynosiła 23 miesiące dla dazatynibu (przy 44% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej) oraz 3 miesiące dla imatynibu (przy 10% pacjentów leczonych > 24 do chwili obecnej). Dziewięćdziesiąt trzy procent pacjentów w ramieniu dazatynibu i 82% pacjentów w ramieniu imatynibu osiągnęło całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR) przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia.

W 3 miesiącu w ramieniu dazatynibu obserwowano częściej dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) (36%) niż w ramieniu imatynibu (29%). Warto zauważyć, że w ramieniu dazatynibu 22% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (ang. complete cytogenetic response, CCyR), podczas gdy w ramieniu imatynibu tylko 8% pacjentów osiągnęło taką odpowiedź. Po dłuższym czasie leczenia i okresie obserwacji (mediana 24 miesięcy) MCyR osiągnęło 53% pacjentów leczonych dazatynibem (CCyR u 44%) i 33% pacjentów leczonych imatynibem (CCyR u 18%) przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia. Spośród pacjentów, którzy przed włączeniem do badania otrzymywali imatynib w dawce 400 mg, MCyR osiągnęło 61% pacjentów otrzymujących dazatynib i 50% pacjentów otrzymujących imatynib.

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, procent pacjentów, u których MCyR utrzymała się przez 1 rok wynosił 92% (95% CI: [85%-100%]) dla dazatynibu (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) i 74% (95% CI: [49%-100%]) dla imatynibu (CCyR 100%). Procent pacjentów, u których MCyR utrzymał się przez 18 miesięcy wynosił 90% (95% CI: [82%-98%]) dla dazatynibu (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) i 74% (95% CI: [49%-100%]) dla imatynibu (CCyR 100%).

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, procent pacjentów, którzy mieli roczny okres przeżycia bez postępu choroby (ang. progression-free survival, PFS) wynosił 91% (95% CI: [85%-97%]) dla dazatynibu i 73% (95% CI: [54%-91%]) dla imatynibu. Procent pacjentów, którzy mieli dwuletni PFS wynosił 86% (95% CI: [78%-93%]) dla dazatynibu i 65% (95% CI: [43%-87%]) dla imatynibu.

Niepowodzenie leczenia, zdefiniowane jako progresja choroby lub przeniesienie do innego programu leczenia (brak odpowiedzi, nietolerancja badanego produktu leczniczego, itp), obserwowano u 43% pacjentów z ramienia dazatynibu oraz u 82% pacjentów z ramienia imatynibu.

Procent większej odpowiedzi molekularnej (definiowanej jako BCR-ABL/kontrolowane transkrypty $\leq 0,1\%$ przez RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej) przed przeniesieniem do innego ramienia leczenia wynosił 29% dla dazatynibu i 12% dla imatynibu.

Badanie 2.

U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję na imatynib przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem (tj. pacjentów, u których w czasie leczenia imatynibem, wystąpiły istotne objawy toksyczności, uniemożliwiające dalsze leczenie). Sumarycznie 387 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (288 z opornością oraz 99 z brakiem tolerancji). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 61 miesięcy. Większość pacjentów (53%) otrzymywała wcześniej imatynib przez ponad 3 lata. Większość pacjentów z opornością (72%) otrzymywała > 600 mg imatynibu. Dodatkowo do leczenia imatynibem, 35% pacjentów otrzymywała wcześniejszą chemioterapię, 65% otrzymywało wcześniej interferon, a u 10% wykonywano uprzednio przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. U trzydziestu ośmiu procent pacjentów stwierdzono obecność podstawowych mutacji, o których wiadomo, że są odpowiedzialne za oporność na imatynib. Mediana czasu leczenia dazatynibem wynosiła 24 miesiące, przy 51% pacjentów leczonych

> 24 miesięcy do chwili obecnej. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11. MCyR osiągnięto u 55% pacjentów opornych na imatynib i u 82% pacjentów, którzy nie tolerowali imatynibu. Po minimalnym czasie obserwacji wynoszącym 24 miesięcy, u 21 spośród 240 pacjentów, którzy osiągnęli dużą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) stwierdzono progresję choroby i u tych pacjentów nie osiągnięta została mediana czasu trwania dużej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, 95% (95% CI: [92%-98%]) procent pacjentów utrzymała MCyR przez 1 rok, a 88% (95% CI: [83%-93%]) utrzymała MCyR przez 2 lata. Procent pacjentów, u których CCyR utrzymał się przez 1 rok wynosił 97% (95% CI: [94%-99%]), a przez 2 lata 90% (95% CI: [86%-95%]). Czterdzieści dwa procent pacjentów opornych na imatynib, którzy nie uzyskali wcześniej MCyR po zastosowaniu imatynibu (n= 188) uzyskało MCyR po podaniu dazatynibu. Stwierdzono 45 różnych typów mutacji BCR-ABL u 38% pacjentów włączonych do tego badania. Całkowitą odpowiedź hematologiczną lub MCyR uzyskano u pacjentów z licznymi typami mutacji BCR-ABL związanymi z opornością na imatynib z wyjątkiem T315I. Procent MCyR w 2 roku był podobny, bez względu czy na początku leczenia pacjenci mieli mutacje BCR-ABL, P-loop mutacje czy nie mieli mutacji (odpowiednio 63%, 61% i 62%).

Dla pacjentów opornych na imatynib, przewidywany PFS wynosił 88% (95% CI: [84%-92%]) dla 1 roku i 75% (95% CI: [69%-81%]) dla 2 lat. Dla pacjentów, którzy nie tolerują imatynibu przewidywany PFS wynosił 98% (95% CI: [95%-100%]) dla 1 roku i 94% (95% CI: [88%-99%]) dla 2 lat.

Większa odpowiedź molekularna po 24 miesiącach wynosiła 45% (35% dla pacjentów opornych na imatynib i 74% dla pacjentów, którzy nie tolerują imatynibu).

Faza akceleracji CML

U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję imatynibu przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 174 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (161 z opornością oraz 13 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 82 miesiące. Mediana czasu leczenia dazatynibem wynosiła 14 miesięcy przy 31% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 46% (oceniony u 41 pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11.

Mieloblastyczna postać przełomu blastycznego CML

U pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję imatynibu przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 109 pacjentów otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (99 z opornością oraz 10 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 48 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wynosiła 3,5 miesiąca przy 12% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 68% (oceniony u 19 pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11.

Limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL

U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz z Ph+ ALL wykazujących oporność lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie imatynibem przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie z jednym ramieniem. Sumarycznie 48 pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (42 z opornością oraz 6 z nietolerancją imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 28 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wynosiła 3 miesiące przy 2% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 50% (oceniony u wszystkich 22 leczonych pacjentów z CCyR). Dodatkowo 46 pacjentów z Ph+ ALL otrzymywało dazatynib w dawce 70 mg dwa razy na dobę (44 z opornością oraz 2 z brakiem tolerancji imatynibu). Mediana czasu od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 18 miesięcy. Mediana czasu leczenia dazatynibem wynosiła 3 miesiące przy 7% pacjentów leczonych > 24 miesięcy do chwili obecnej. Współczynnik większej odpowiedzi molekularnej po 24 miesiącach wynosił 52% (oceniony u

wszystkich 25 leczonych pacjentów z CCyR). Inne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11. Warto zauważyć, że szybko osiągnęto dużą odpowiedź hematologiczną (MaHR) (w większości przypadków w ciągu 35 dni od pierwszej dawki dazatynibu dla pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML oraz w ciągu 55 dni dla pacjentów z Ph+ ALL).

Tabela 11.: Skuteczność w badaniach II fazy z jednym ramieniem dotyczących produktu SPRYCEL^a

	Faza przewlekła (n= 387)	Faza akceleracji (n= 174)	Mieloblasty- czna postać przełomu blastycznego (n= 109)	Limfoblasty- czna postać przełomu blastycznego (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Odpowiedź hematologiczna^b (%)					
MaHR (95% CI)	n/a	64% (57–72)	33% (24–43)	35% (22–51)	41% (27–57)
CHR (95% CI)	91% (88–94)	50% (42–58)	26% (18–35)	29% (17–44)	35% (21–50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10–21)	7% (3–14)	6% (1–17)	7% (1–18)
Czas trwania MaHR (%; ocena wg Kaplana Meiera)					
1 rok	n/a	79% (71–87)	71% (55–87)	29% (3–56)	32% (8–56)
2 lata	n/a	60% (50–70)	41% (21–60)	10% (0–28)	24% (2–47)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%)					
MCyR (95% CI)	62% (57–67)	40% (33–48)	34% (25–44)	52% (37–67)	57% (41–71)
CCyR (95% CI)	54% (48–59)	33% (26–41)	27% (19–36)	46% (31–61)	54% (39–69)
Przeżycie (%;ocena wg Kaplana-Meiera)					
Bez postępu choroby					
1 rok	91% (88–94)	64% (57–72)	35% (25–45)	14% (3–25)	21% (9–34)
2 lata	80% (75–84)	46% (38–54)	20% (11–29)	5% (0–13)	12% (2–23)
Sumarycznie					
1 rok	97% (95–99)	83% (77–89)	48% (38–59)	30% (14–47)	35% (20–51)
2 lata	94% (91–97)	72% (64–79)	38% (27–50)	26% (10–42)	31% (16–47)

Dane zebrane w tej tabeli pochodzą z badań, w których dawką początkową było 70 mg podawane dwa razy na dobę.

Zalecana dawka początkowa patrz punkt 4.2.

^a Wyniki zebrane dla pierwszorzędowych punktów końcowych zostały wytłuszczone.

^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): Duża odpowiedź hematologiczna: (MaHR - Major hematologic response) = całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR - complete haematologic response) + brak objawów białaczki (NEL - no evidence of leukemia).

CHR (faza przewlekła CML): Krwinki białe (WBC) ≤ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi < 450000/mm³, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, < 20% granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

CHR (zaawansowana CML/Ph+ ALL): WBC ≤ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, ANC ≥ 1000/mm³, płytki ≥ 100000/mm³, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, < 20% bazofili w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC ≥ 500/mm³ i < 1000/mm³, lub płytki krwi ≥ 20000/mm³ i < 100000/mm³.

^c Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa (> 0%-35%). MCyR (0%-35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.

n/a = nie dotyczy; CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

Wyniki u pacjentów z przeszczepem szpiku po leczeniu dazatynibem nie zostały w pełni ocenione.

Badania kliniczne III fazy u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL, którzy byli oporni lub nie tolerowali imatynibu

Wykonano dwa randomizowane, otwarte badania oceniające skuteczność dazatynibu podawanego raz na dobę w porównaniu do dazatynibu podawanego dwa razy na dobę. Poniżej opisane wyniki pochodzą z co najmniej 2-letniej i 7-letniej obserwacji od rozpoczęcia leczenia dazatynibem.

Badanie 1.

W badaniu fazy przewlekłej CML, u pacjentów opornych na imatynibu, głównym punktem końcowym był MCyR. Drugorzędowym punktem końcowym był MCyR podzielony przez dawkę dobową u pacjentów opornych na imatynibu. Do innych punktów drugorzędowych należały czas trwania MCyR, PFS, całkowity czas przeżycia. Całkowitą liczbę 670 pacjentów, z których 497 było opornych na imatynib, randomizowano do grup otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg raz na dobę, 140 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia dla wszystkich pacjentów nadal leczonych z co najmniej 5-letnim okresem obserwacji (n=205) wynosiła 59 miesięcy (zakres 28-66 miesięcy). Mediana czasu leczenia dla wszystkich pacjentów po 7-letniej obserwacji wynosiła 29,8 miesiąca (zakres < 1–92,9 miesiąca).

Skuteczność osiągnięto we wszystkich grupach leczonych dazatynibem podawanym jeden raz na dobę. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (różnica w MCyR 1,9%; z 95% przedziałem ufności [-6,8% - 10,6%]) wykazano porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) z podawaniem 2 razy na dobę; jednakże przy zastosowaniu schematu dawkowania 100 mg raz na dobę wykazano zwiększone bezpieczeństwo i tolerancję. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabelach 12. i 13.

Tabela 12.: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu III fazy dotyczącym optymalizacji dawkowania: oporność lub nietolerancja na imatynib w fazie przewlekłej CML (wyniki po 2 latach)^a

Wszyscy pacjenci	n=167
Pacjenci oporni na imatynib	n=124
Odsetek odpowiedzi hematologicznej^b (%) (95% CI)	
CHR	92% (86-95)
Odpowiedź cytogenetyczna^c (%) (95% CI)	
MCyR	
Wszyscy pacjenci	63% (56-71)
Pacjenci oporni na imatynib	59% (50-68)
CCyR	
Wszyscy pacjenci	50% (42-58)
Pacjenci oporni na imatynib	44% (35-53)
Większa odpowiedź molekularna u pacjentów osiągających CCyR^d (%) (95% CI)	
Wszyscy pacjenci	69% (58-79)
Pacjenci oporni na imatynib	72% (58-83)

^a Wyniki odnotowane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę.

^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) (faza przewlekła CML): Krwinki białe (WBC) $\leq$ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, płytki krwi < 450000/mm³, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, < 5% mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, liczba granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej < 20% oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

^c Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% metafaz Ph+) lub częściowa (> 0%–35%). Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) (0%–35%) obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą jak i częściową.

^d Kryteria większej odpowiedzi molekularnej: określona jako współczynnik BCR-ABL/gen kontrolny $\leq$ 0,1% oznaczony metodą RQ-PCR w próbkach krwi obwodowej.

Tabela 13.: Długoterminowa skuteczność produktu SPRYCEL w badaniu fazy III dotyczącym optymalizacji dawkowania: pacjenci z CML w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją na imatynib^a

	Minimalny okres obserwacji			
	1 rok	2 lata	5 lata	7 lata
Większa odpowiedź molekularna				
Wszyscy pacjenci	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pacjenci oporni na imatynib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pacjenci z nietolerancją imatynibu	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Czas przeżycia bez progresji choroby^b				
Wszyscy pacjenci	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Pacjenci oporni na imatynib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Pacjenci z nietolerancją imatynibu	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Całkowity czas przeżycia				
Wszyscy pacjenci	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Pacjenci oporni na imatynib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Pacjenci z nietolerancją imatynibu	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Wyniki odnotowane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę.

^b Progresję definiowano jako zwiększenie liczby białych krwinek (WBC), utratę CHR lub MCyR, $\geq 30\%$ zwiększenie metafaz Ph+, potwierdzoną chorobę AP/BP lub zgon. PFS oceniano według zasad zgodnych z zaplanowanym leczeniem a pacjenci byli obserwowani pod względem zdarzeń łącznie z kolejną terapią.

Na podstawie oceny wg Kaplana-Meiera, procent pacjentów utrzymujących MCyR przez 18 miesięcy, leczonych dazatynibem w dawce 100 mg raz na dobę wynosił 93% (95% CI: [88%-98%]).

Skuteczność oceniano również u pacjentów, którzy nie tolerowali imatynibu. W tej populacji pacjentów, którzy otrzymywali 100 mg raz na dobę, MCyR uzyskano u 77% a CCyR u 67%.

Badanie 2.

W badaniu fazy zaawansowanej CML i Ph+ ALL głównym punktem końcowym była MaHR. Całkowitą liczbę 611 pacjentów randomizowano albo do grupy otrzymującej dazatynib w dawce 140 mg raz na dobę lub 70 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła około 6 miesięcy (zakres 0,03–31 miesięcy).

Dla głównego punktu końcowego określającego skuteczność podawanie raz na dobę miało porównywalną skuteczność (nie stwierdzono mniejszej) do podawania dwa razy na dobę (różnica MaHR 0,8%; z 95% przedziałem ufności [-7,1% - 8,7%]); jednakże przy zastosowaniu schematu dawkowania 140 mg raz na dobę wykazano zwiększone bezpieczeństwo i tolerancję.

Wskaźniki odpowiedzi przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14.: Skuteczność produktu SPRYCEL w badaniach III fazy dotyczących optymalizacji dawkowania: faza zaawansowana CML i Ph+ ALL (wyniki po 2 latach)^a

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

^a Wyniki odnotowane po zastosowaniu zalecanej dawki początkowej wynoszącej 140 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

^b Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie potwierdzone po 4 tygodniach): Duża odpowiedź hematologiczna: (MaHR - Major hematologic response) = całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR - complete haematologic response) + brak objawów białaczki (NEL - no evidence of leukemia).

CHR: Krwinki białe (WBC) $\leq$ GGN laboratoryjnej w danej instytucji, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, płytki krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$, brak blastów lub promielocytów w krwi obwodowej, liczba blastów w szpiku kostnym $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocytów oraz metamielocytów w krwi obwodowej, $< 20\%$ granulocytów zasadochłonnych w krwi obwodowej oraz brak ognisk białaczkowych poza szpikiem.

NEL: te same kryteria jak w przypadku CHR, ale ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$, lub płytki krwi $\geq 20000/\text{mm}^3$ i $\leq 100000/\text{mm}^3$.

^c MCyR obejmuje zarówno odpowiedź całkowitą (0% Ph+ metaphases) jak i częściową ($> 0\%$ –35%).

CI = przedział ufności; GGN = górna granica normy.

U pacjentów z CML w fazie akceleracji leczonych schematem 140 mg raz na dobę nie osiągnięto mediany MaHR i mediany całkowitego przeżycia, a mediana PFS wynosiła 25 miesięcy.

U pacjentów z mieloblastyczną postacią przełomu blastycznego leczonych schematem 140 mg raz na dobę mediana MaHR wynosiła 8 miesięcy, mediana PFS wynosiła 4 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia 8 miesięcy. U pacjentów z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego leczonych zgodnie ze schematem 140 mg raz na dobę mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy, mediana PFS wynosiła 5 miesięcy, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła 11 miesięcy.

U pacjentów z Ph+ ALL leczonych schematem 140 mg raz na dobę mediana MaHR wynosiła 5 miesięcy, mediana PFS wynosiła 4 miesiące, a mediana całkowitego przeżycia 7 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z CML

Spośród 130 pacjentów z CML w fazie przewlekłej (CML CP) leczonych w dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży: w badaniu I fazy prowadzonym metodą otwartej próby bez randomizacji, mającym na celu ustalenie właściwej dawki leku, oraz w badaniu II fazy prowadzonym metodą otwartej próby bez randomizacji, 84 pacjentów (wyłącznie z badania II fazy) to pacjenci z nowo rozpoznaną CML CP, a 46 pacjentów (17 z badania I fazy i 29 z badania II fazy) z nietolerancją lub opornością na wcześniejsze leczenie imatynibem. Dziewięćdziesięcioro siedmiu ze 130 dzieci i młodzieży z CML CP leczono produktem SPRYCEL w tabletkach w dawce 60 mg/m² pc. raz na dobę (dawka maksymalna 100 mg raz na dobę u pacjentów z dużą powierzchnią ciała). Pacjenci byli leczeni do chwili wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Kluczowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były: całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR), większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) i większa odpowiedź molekularna (MMR). Wyniki przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15.: Wyniki skuteczności produktu SPRYCEL u dzieci i młodzieży z CML CP
Łączna odpowiedź w czasie uwzględniając minimalny okres obserwacji

	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy	24 miesiące
CCyR (95% CI)				
Nowo zdiagnozowani (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)
Leczeni wcześniej imatynibem (N = 46) ^b	45,7% (30,9; 61,0)	71,7% (56,5; 84,0)	78,3% (63,6; 89,1)	82,6% (68,6; 92,2)
MCyR (95% CI)				
Nowo zdiagnozowani (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)
Leczeni wcześniej imatynibem (N = 46) ^b	60,9% (45,4; 74,9)	82,6% (68,6; 92,2)	89,1% (76,4; 96,4)	89,1% (76,4; 96,4)
MMR (95% CI)				
Nowo zdiagnozowani (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)
Leczeni wcześniej imatynibem (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 Pacjenci z badania z udziałem dzieci i młodzieży II fazy dotyczącego nowo rozpoznanej CML CP, otrzymujący produkt leczniczy w postaci tabletek doustnych

^b Pacjenci z badań z udziałem dzieci i młodzieży I fazy i II fazy, dotyczących CML CP odpornej na leczenie imatynibem lub z nietolerancją tego leczenia, otrzymujący produkt w postaci tabletek doustnych

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży I fazy po co najmniej 7 latach obserwacji, u 17 pacjentów z CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu, mediana czasu trwania PFS wyniosła 53,6 miesiąca, a wskaźnik OS wyniósł 82,4%.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży II fazy, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w postaci tabletek, oszacowany wskaźnik 24-miesięcznych PFS wśród 51 pacjentów z nowo rozpoznaną CML CP wyniósł 94,0% (82,6; 98,0), a wśród 29 pacjentów z CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu wyniósł 81,7% (61,4; 92,0). Po 24 miesiącach obserwacji wskaźnik OS u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą wyniósł 100%, a u pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu wyniósł 96,6%.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży II fazy u 1 pacjenta z nowo rozpoznaną chorobą i u 2 pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu nastąpiła progresja choroby do CML w fazie blastycznej.

U 33 dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną CML CP stosowano SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 72 mg/m² pc. Ta dawka odpowiada ekspozycji mniejszej o 30% w porównaniu z zalecaną dawką (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów wskaźnik CCyR wyniósł 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)], a wskaźnik MMR 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] po 12 miesiącach.

Wśród dzieci i młodzieży z CML CP leczonych dazatynibem, którzy wcześniej otrzymywali imatynib, mutacjami wykrywanymi pod koniec leczenia były: T315A, E255K i F317L. Jednak przed leczeniem mutacje E255K i F317L również były wykrywane. U pacjentów z nowo rozpoznaną CML CP nie wykryto żadnych mutacji pod koniec leczenia.

Dzieci i młodzież z ALL

Skuteczność produktu SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniu głównym z udziałem dzieci powyżej jednego roku życia i młodzieży z nowo rozpoznaną Ph+ ALL.

W tym wielośrodkowym badaniu II fazy, z historyczną grupą kontrolną oceniano dazatynib podawany w uzupełnieniu do chemioterapii standardowej; 106 dzieciom i młodzieży z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, z czego 104 pacjentów miało potwierdzoną Ph+ ALL; podawano dazatynib w dawce dobowej 60 mg/m² w sposób ciągły przez maksymalnie 24 miesiące, w skojarzeniu z chemioterapią. Osiemdziesięciu dwóch pacjentów otrzymywało wyłącznie dazatynib w postaci tabletek, a 24 pacjentów przynajmniej raz przyjęło dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, z czego 8 pacjentów stosowało wyłącznie dazatynib w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Schemat chemioterapii podstawowej był taki sam jak w badaniu AIEOP-BFM ALL 2000 (protokół standardowej chemioterapii wielolekowej). Głównym punktem końcowym do oceny skuteczności był odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS), który wynosił 65,5% (55,5; 73,7).

Odsetek ujemnych wyników badania w kierunku minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD) oceniany na podstawie rearanżacji genów Ig/TCR wyniósł 71,7% do końca konsolidacji u wszystkich leczonych pacjentów. Kiedy odsetek ten określono u 85 pacjentów z możliwymi do oceny wynikami badania Ig/TCR, jego szacunkowa wartość wyniosła 89,4%. Odsetek ujemnych wyników badania w kierunku minimalnej choroby resztkowej na koniec indukcji i konsolidacji mierzony metodą cytometrii przepływowej wyniósł odpowiednio 66,0% i 84,0%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne dazatynibu oceniano w grupie 229 zdrowych, dorosłych ochotników oraz w grupie 84 pacjentów.

Wchłanianie

Dazatynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym u pacjentów; stężenie maksymalne osiąga po 0,5–3 godzinach. Po podaniu doustnym, zwiększenie średniej ekspozycji (AUC_τ) jest w przybliżeniu proporcjonalny do zwiększenia dawki, w zakresie dawek od 25 mg do 120 mg dwa razy na dobę. Średni końcowy okres półtrwania dazatynibu u pacjentów wynosił w przybliżeniu 5–6 godzin.

Dane uzyskane u zdrowych ochotników po podaniu jednorazowej dawki 100 mg dazatynibu w 30 minut po posiłku bogatotłuszczowym wykazały 14% wzrost średniej wartości AUC dazatynibu. Ubogotłuszczowy posiłek podany 30 minut przed dawką dazatynibu powodował 21% wzrost średniej wartości AUC dazatynibu. Obserwowany wpływ pożywienia nie zmienia ekspozycji w sposób klinicznie istotny. Zmienność ekspozycji na dazatynib jest większa w przypadku podawania na czczo (47% CV) w porównaniu do podawania z posiłkiem o małej zawartości tłuszczu (39% CV) i z posiłkiem wysokotłuszczowym (32% CV).

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów oszacowano, że zmienność ekspozycji na dazatynib wynika głównie ze zmienności w biodostępności (44% CV), a w mniejszym stopniu ze względu na zmienność osobniczą w biodostępności i zmienność osobniczą wartości klirensu (odpowiednio 30% i 32% CV). Nie należy oczekiwać, że losowa zmienność ekspozycji wpłynie na wartość łącznej ekspozycji oraz skuteczność lub bezpieczeństwo.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dazatynibu u pacjentów jest duża (2505 l), współczynnik zmienności (CV% 93%) co wskazuje, że lek ten jest szeroko rozprowadzany w przestrzeni pozanaczyniowej. Z badań *in*

vitro wynika, że dazatynib w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z białkami osocza w przybliżeniu w 96%.

Metabolizm

Dazatynib jest u ludzi w znacznym stopniu metabolizowany, z udziałem licznych enzymów. Po podaniu zdrowym ochotnikom 100 mg dazatynibu znakowanego węglem [^{14}C], dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 29% z całości radioaktywnej krążącej w osoczu. Stężenia metabolitów w osoczu oraz ich aktywność oznaczana *in vitro* wskazują, że metabolity nie mogą odgrywać istotnej roli w obserwowanych właściwościach farmakologicznych dazatynibu. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm dazatynibu jest CYP3A4.

Eliminacja

Średni końcowy okres półtrwania dazatynibu wynosi 3 godziny do 5 godzin. Średni pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 363,8 l/godz. (CV% 81,3%).

Dazatynib wydalany jest w przeważającej części z kałem, głównie w postaci metabolitów. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki dazatynibu znakowanego węglem [^{14}C] około 89% tej dawki zostało wydalone w ciągu 10 dni, przy 4% radioaktywności stwierdzanej w moczu i 85% stwierdzanej w kale. Dazatynib w postaci niezmienionej stanowił 0,1% całości wydalonej z moczem i 19% całości wydalonej w kale, przy czym pozostała część stanowiły metabolity.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dazatynibu po podaniu jednorazowym oceniono u 8 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którym podano dawkę 50 mg oraz u 5 osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, którym podawano dawkę 20 mg i porównywano z odpowiednio dobranymi zdrowymi osobami, którym podano dawkę 70 mg dazatynibu. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby średnie wartości $C_{\max}$ i AUC dazatynibu, dostosowane do dawki 70 mg, były zmniejszone odpowiednio o 47% i 8%. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby średnie wartości $C_{\max}$ i AUC dazatynibu, dostosowane do dawki 70 mg, były zmniejszone odpowiednio o 43% i 28% (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dazatynib i jego metabolity są w znikomym stopniu wydalone przez nerki.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę dazatynibu oceniano u 104 dzieci i młodzieży z białaczką lub guzami litymi (72 z nich otrzymywało produkt w postaci tabletek, a 32 w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej).

W badaniu farmakokinetyki z udziałem dzieci i młodzieży ekspozycja na dazatynib z normalizacją dawki (C_{avg} , $C_{\min}$ i $C_{\max}$) wydawała się być zbliżona u 21 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CP CML) oraz 16 pacjentów z Ph+ ALL.

W badaniu biorównoważności oceniającym proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w porównaniu z referencyjną postacią tabletek z udziałem 77 dorosłych pacjentów wykazano, że ekspozycja na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej była o 19% mniejsza niż na referencyjne tabletki. Dane dotyczące stężenia u 32 dzieci i młodzieży leczonych proszkiem do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 72 mg/m² pc. połączono z danymi dotyczącymi tabletek w celu przeprowadzenia populacyjnej analizy farmakokinetycznej (PFK) i na tej podstawie wykazano, że ekspozycja na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (mierzona jako uśrednione w czasie stężenie w stanie równowagi [C_{avgss}]) w dawce 72 mg/m² pc. jest o około 30% mniejsza niż w przypadku tabletek w dawce 60 mg/m² pc. Na podstawie symulacji bazującej na modeli PPK przewidziano, że zalecane dawkowanie zależne od przedziałów masy ciała, opisane w odniesieniu do proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej, powinno zapewnić podobną ekspozycję, jak dawka tabletek wynosząca

60 mg/m² pc. Dane te należy wziąć pod uwagę, jeśli planuje się u pacjentów zmianę z proszku do sporządzania zawiesiny doustnej na tabletki lub odwrotnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa stosowania dazatynibu oceniano w nieklinicznych badaniach *in vitro* oraz *in vivo* przeprowadzonych na myszach, szczurach, małpach oraz królikach.

Toksyczność pierwotna wystąpiła w układzie pokarmowym, krwiotwórczym i limfatycznym. U szczurów i małp czynnikiem ograniczającym dawkę była toksyczność dotycząca układu pokarmowego, ponieważ u obu tych gatunków jelito było organem docelowym. U szczurów, nieznaczne do umiarkowanych zmiany parametrów krwinek czerwonych towarzyszyły zmianom w obrębie szpiku kostnego; podobne zmiany, lecz z mniejszą częstością, obserwowano u małp. Toksyczność dotycząca układu limfatycznego obejmowała u szczurów zmniejszenie liczby limfocytów w węzłach chłonnych, śledzionie oraz grasicy i zmniejszeniu się masy organów limfatycznych. Zmiany dotyczące układu pokarmowego, krwiotwórczego i limfatycznego były odwracalne i ustępowały po zakończeniu leczenia.

Zmiany w nerkach obserwowane u małp leczonych aż do 9 miesięcy ograniczały się do zwiększenia śródmiąższowej mineralizacji nerek. W badaniu przeprowadzonym na małpach, w którym oceniano ostrą toksyczność, po doustnym podaniu pojedynczej dawki leku wystąpił krwotok skórny. Podobnych objawów nie obserwowano ani w badaniach przeprowadzonych na małpach ani na szczurach, w których podawano wielokrotne dawki leku. U szczurów, dazatynib hamował agregację płytek krwi *in vitro* i wydłużał czas krwawienia *in vivo*, lecz nie powodował samoistnych krwotoków.

Działanie dazatynibu na kanał potasowy hERG oraz na włókna Purkinje'go stwierdzone w badaniach *in vitro* wskazuje na możliwość wydłużania czasu repolaryzacji komór (odstęp QT). Jednakże, w badaniu przeprowadzonym *in vivo* po podaniu jednorazowej dawki dazatynibu małpom, z zachowanym stanem świadomości, u których metodą telemetryczną uzyskiwano zapis EKG, nie stwierdzono zmian odstępu QT ani innych zmian w zapisie EKG.

Nie wykazano mutagenności dazatynibu w badaniach przeprowadzonych *in vitro* na komórkach bakteryjnych (test Ames). Nie wykazano także genotoksyczności dazatynibu w teście mikrojądrowym przeprowadzonym *in vivo* u szczurów. Dazatynib wywoływał *in vitro* efekt klastogeny na dzielące się komórki jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO).

Dazatynib nie wpływał na płodność samców i samic w standardowych badaniach płodności i rozwoju wczesnopłodowego u szczurów, ale w dawkach podobnych do stosowanych u ludzi, indukował obumieranie płodów. W badaniach dotyczących rozwoju embrionalno-płodowego, dazatynib powodował również obumieranie embrionów oraz związaną z tym mniejszą liczebność miotów u szczurów, jak też zmiany kośćca płodu u szczurów i u królików. Zmiany te występowały po dawkach, które nie powodowały toksyczności u matek wskazując, że dazatynib wykazuje selektywną toksyczność w okresie od implantacji do zakończenia organogenezy. Nieznany jest wpływ dazatynibu na płodność kobiet i mężczyzn.

U myszy dazatynib powodował immunosupresję, która była zależna od dawki i którą można było skutecznie kontrolować zmniejszając dawkę i (lub) zmieniając schemat dawkowania. Dazatynib wykazywał działanie fototoksyczne w badaniach przeprowadzonych *in vitro* na mysich fibroblastach, w których oceniano fototoksyczność w oparciu o wychwyt neutralnego promieniowania czerwonego. Stwierdzono, że dazatynib nie ma działania fototoksycznego *in vivo* po jednorazowym podaniu samicom bezwłosych myszy dawek powodujących narażenie do 3 razy większe niż narażenie występujące u ludzi po podaniu zalecanych dawek leczniczych (na podstawie AUC).

W dwuletnim badaniu oceniającym rakotwórczość dazatynib podawano doustnie szczurom w dawkach 0,3; 1 i 3 mg/kg/dobę. Zastosowanie największej dawki było związane z poziomem ekspozycji w osoczu (AUC) zasadniczo równoważnym ekspozycji u ludzi podczas stosowania dawki początkowej z zalecanego zakresu, wynoszącego od 100 mg do 140 mg na dobę. Zaobserwowano

statystycznie istotny wzrost łącznej częstości występowania raka płaskonabłonkowego oraz brodawczaków w macicy i szyjce macicy u samic otrzymujących duże dawki, a także gruczolaka prostaty u samców otrzymujących małe dawki. Znaczenie wyników badań rakotwórczości prowadzonych na szczurach dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Karmeloza sodowa

Symetykon w emulsji

o składzie:

symetykon,
tristearynian sorbitanu glikolu polietylenowego,
stearynian polietoksyłowany,
glicerydy,
metyloceluloza,
guma ksantanowa,
kwas benzoesowy,
kwas sorbowy,
kwas siarkowy.

Kwas winowy

Cytrynian trisodowy bezwodny

Benzoesan sodu (E211)

Hydrofobowa krzemionka koloidalna

Aromat mieszanych jagód [zawierający alkohol benzylowy, dwutlenek siarki (E220)]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta butelka

3 lata.

Po przygotowaniu

Zawiesina doustna jest stabilna przez 60 dni. Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przygotowana zawiesina doustna zmieszana z mlekiem, jogurtem, sokiem jabłkowym lub musem jabłkowym może być przechowywana w temperaturze 25°C lub poniżej przez 1 godzinę.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 120 ml z polietylenu o wysokiej gęstości z nakrętką z polipropylenu z zabezpieczeniem przed dziećmi, zawierająca 33 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Wielkość opakowania: 1 butelka

Każde opakowanie zawiera również wciskany łącznik do butelki (PIBA) z polietylenu o niskiej gęstości i strzykawkę do podawania doustnego o pojemności 12 ml (korpus strzykawki z polipropylenu, a tłok z polietylenu o wysokiej gęstości) w szczelnie zamkniętej torebce foliowej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

SPRYCEL w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej musi zostać przygotowany do podania przez farmaceutę lub wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia przed wydaniem go pacjentowi. Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej stanowi sproszkowaną mieszaninę substancji czynnej z substancjami pomocniczymi zawartą w butelce, w której sporządza się gotowy produkt. Po przygotowaniu, butelka zawiera 99 ml zawiesiny doustnej, z czego 90 ml jest przeznaczone do odmierzenia i podawania.

Zaleca się używanie rękawiczek lateksowych lub nitrilowych podczas usuwania proszku rozsypanego z butelki, aby właściwie go usunąć z ograniczeniem ryzyka narażenia na działanie leku przez skórę.

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego z proszku do sporządzania zawiesiny doustnej

SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej należy przygotować do podania w następujący sposób:

Uwaga: W przypadku konieczności przygotowania więcej niż jednej butelki, należy za każdym razem napełniać tylko jedną butelkę.

Umyć ręce przed rozpoczęciem przygotowania zawiesiny. Te czynności należy wykonywać na czystym blacie.

Krok 1.: Delikatnie postukać w dno każdej butelki (zawierającej 33 g produktu SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej), aby rozbić proszek. Zdjąć nakrętkę z zabezpieczeniem przed dziećmi i folię uszczelniającą. Dodać 77,0 ml wody oczyszczonej za jednym razem do butelki i zamknąć ją szczelnie nakrętką.

Krok 2.: Natychmiast odwrócić butelkę i wstrząsać energicznie nie krócej niż 60 sekund, tak aby uzyskać jednorodną zawiesinę. Jeżeli nadal są widoczne grudki, należy wstrząsać do chwili, aż nie będą widoczne. Przygotowanie leku w ten sposób prowadzi do uzyskania 90 ml (objętość możliwa do podania) zawiesiny doustnej produktu SPRYCEL o stężeniu 10 mg/ml.

Krok 3.: Zdjąć nakrętkę, wetknąć wciskany łącznik do butelki w szyjkę butelki i zamknąć szczelnie butelkę nakrętką z zabezpieczeniem przed dziećmi.

Krok 4.: Wpisać termin ważności przygotowanej zawiesiny doustnej w etykiecie butelki (termin ważności przygotowanej zawiesiny doustnej to 60 dni od daty jej sporządzenia).

Krok 5.: Wydać butelkę z wciskany łącznikiem do butelki, ulotkę dołączona do opakowania i strzykawkę do podawania doustnego w oryginalnym kartoniku pacjentowi lub opiekunowi. Przypomnieć pacjentowi lub opiekunowi o konieczności energicznego wstrząśnięcia butelką przed każdym zastosowaniem.

Instrukcja podawania produktu leczniczego pacjentowi

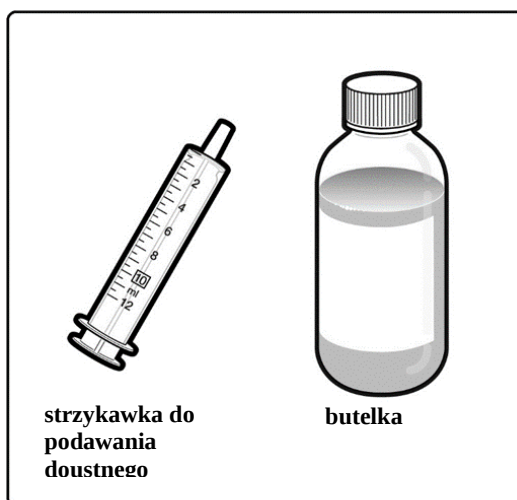
- Produkt SPRYCEL w postaci zawiesiny doustnej można przyjmować na pusty lub pełny żołądek.
- Umyć ręce przed i po każdym zastosowaniu.
- Przygotowaną zawiesinę doustną należy przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
- Sprawdzić, jaka jest całkowita przepisana dawka, i obliczyć ile mililitrów (ml) pacjent będzie potrzebować.
- Jeżeli potrzebna ilość jest większa niż 11 ml, należy ją podzielić na 2 dawki zgodnie ze wskazaniami w Tabeli 16.

Tabela 16.: Jak podzielić dawkę zawiesiny doustnej większą niż 11 ml.

Całkowita przepisana dawka (ml)	Pierwsza dawka (ml)	Druga dawka (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Przed przygotowaniem dawki produktu SPRYCEL zawiesina doustna do podania pacjentowi należy przygotować następujące materiały:

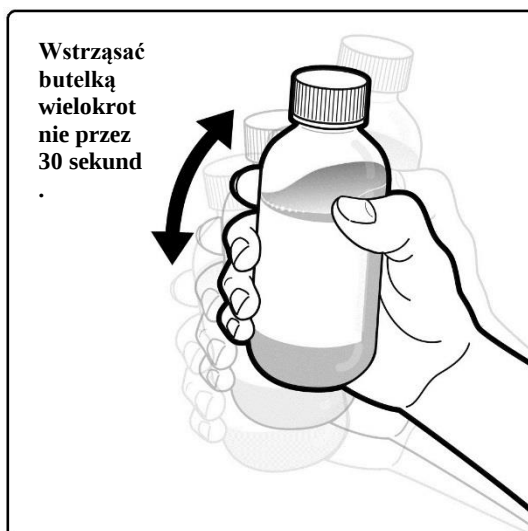
- Ręcznik papierowy
- 1 butelkę z zawiesiną doustną produktu SPRYCEL, zawierającą nieprzezroczystą zawiesinę w kolorze białym do żółtego.
- Strzykawkę do podawania doustnego o pojemności 12 ml dołączoną do butelki.
- Niewielki pojemnik napęczniony wodą, do przepłukiwania strzykawki.



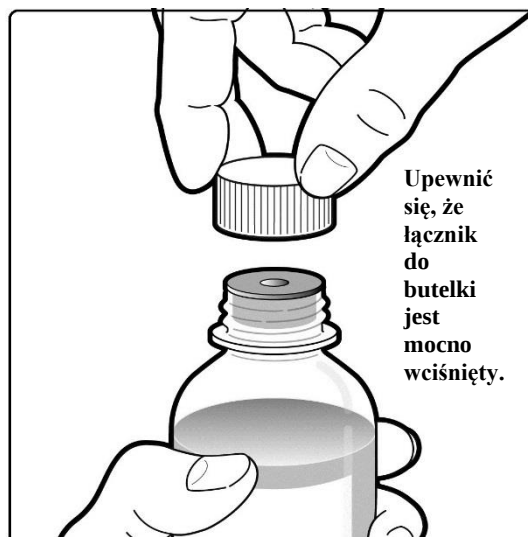
Starannie przygotować do podania produkt SPRYCEL w postaci zawiesiny doustnej, odmierzyć dawkę i napełnić strzykawkę, w następujący sposób:

1. Wymieszać zawiesinę doustną produktu SPRYCEL w zamkniętej butelce poprzez potrząsanie nią przez 30 sekund.

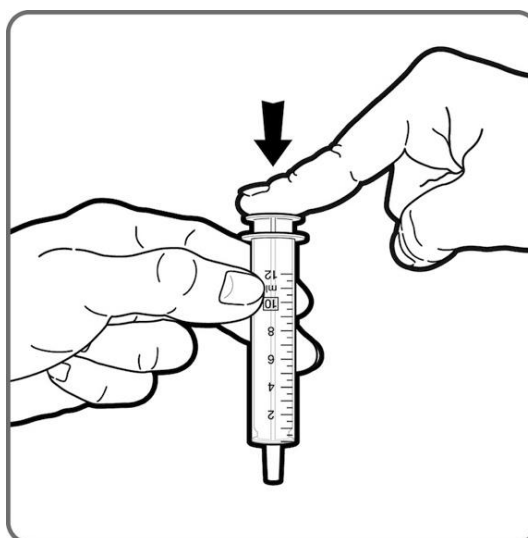
- Dokładnie wstrząsnąć przed każdym użyciem.



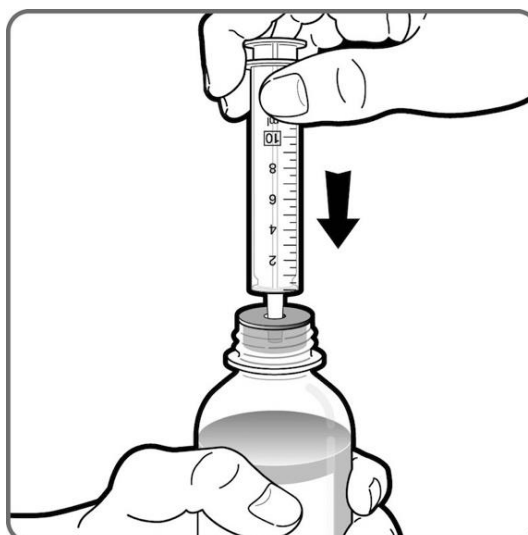
2. Zdjąć nakrętkę butelki.
Upewnić się, że łącznik
założony na butelce, w którym
umieszcza się strzykawkę, jest
mocno wciśnięty w butelkę.



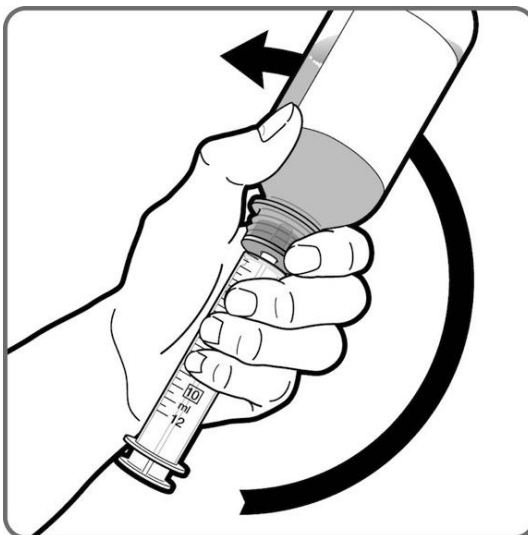
3. Przed rozpoczęciem napełniania spojrzeć na skalę z boku strzykawki, aby zorientować się, w jakim stopniu napełnić butelkę. Należy zwrócić uwagę, że strzykawka jest wyskalowana w ml. Należy znaleźć zaznaczenie odpowiadające dawce zalecanej przez lekarza. Przed każdym użyciem upewnić się, że tłok strzykawki jest dociśnięty do dna korpusu strzykawki.



4. Trzymając butelkę pionowo, mocno wcisnąć końcówkę strzykawki do łącznika w butelce.

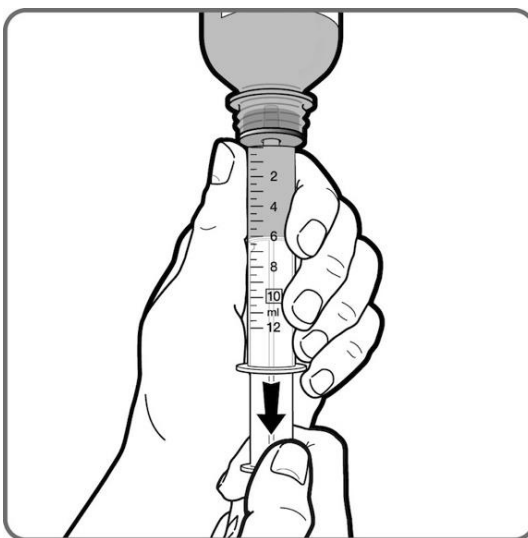


5. Przytrzymując końcówkę strzykawki mocno wciśniętą w butelkę, obrócić butelkę ze strzykawką do góry dnem.

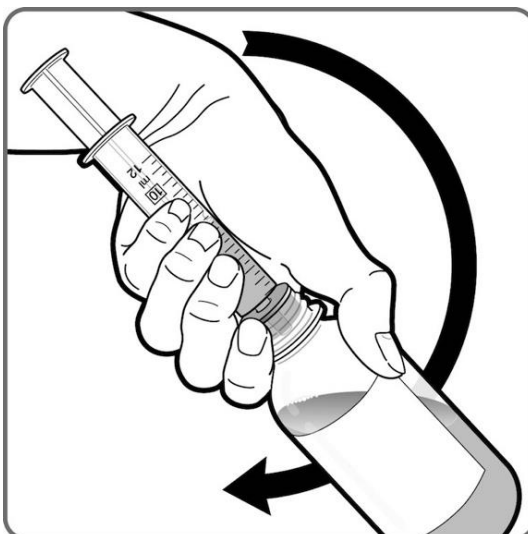


6. Powoli pobrać przepisaną ilość zawiesiny doustnej SPRYCEL poprzez wyciąganie tłoka strzykawki, aż tłok dotrze do zaznaczenia odpowiadającego przepisanej dawce.

- Przytrzymać tłok, aby się nie poruszał. W strzykawce może powstać próżnia, która będzie wciągać tłok z powrotem do korpusu strzykawki.
- Jeżeli nie będzie możliwe napełnienie strzykawki z jednej butelki, użyć drugiej butelki do dopełnienia strzykawki do pełnej przepisanej dawki. Pamiętać o wstrząśnięciu drugiej butelki przed użyciem.



7. Przytrzymując końcówkę strzykawki mocno wciśniętą w butelkę, obrócić butelkę ze strzykawką z powrotem do pozycji pionowej.



8. Wyjąć strzykawkę z butelki, pilnując, aby nie zmniejszyć nacisku tłoka.



9. Pacjent powinien siedzieć. Umieścić końcówkę strzykawki w ustach pacjenta pomiędzy policzkiem a językiem. Powoli wcisnąć tłok do podania całej dawki.

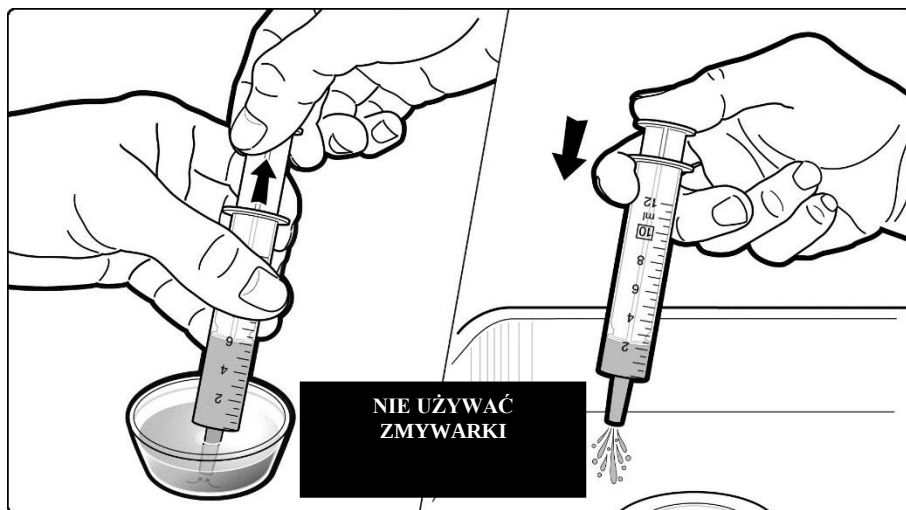
- Sprawdzić, czy pacjent połknął całą dawkę.
- Jeżeli konieczna jest druga dawka, aby pacjent otrzymał całą zaleconą ilość leku, powtarzać etapy od 3 do 10.
- Ponownie nałożyć zamknięcie butelki i dokładnie ją zamknąć. Przechowywać w pozycji pionowej.



10. Po każdym użyciu umyć strzykawkę na zewnątrz i od wewnątrz wodą i pozostawić do wysuszenia na powietrzu, aby była gotowa do ponownego użycia następnego dnia.

- **Nie myć w zmywarce.**

- **Nie rozkładać strzykawki na części, aby jej nie uszkodzić.**



11. Instrukcję usuwania niezużytych pozostałości leku, strzykawki i butelki podano w ulotce dołączonej do opakowania (patrz punkt 5. „Jak przechowywać lek SPRYCEL”).

Po przygotowaniu zawiesiny doustnej może ona być podawana wyłącznie z użyciem strzykawki do podawania doustnego dołączonej do każdego opakowania. Dokładniejszą instrukcję użycia przedstawiono w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/016

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

SPRYCEL 10 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15 Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTON ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA NA BUTELKĘ
KARTON ZEWNĘTRZNY NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane
dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/004 - 56 tabletek powlekanych (blistry)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 tabletek powlekanych (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/001 - 60 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Karton zewnętrzny:
sprycel 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Karton zewnętrzny:
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Karton zewnętrzny:

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 20 mg tabletki
dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

opakowanie z kalendarzem:

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTON ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA NA BUTELKĘ
KARTON ZEWNĘTRZNY NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane
dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/005 - 56 tabletek powlekanych (blistry)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 tabletek powlekanych (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/002 - 60 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Karton zewnętrzny:
sprycel 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Karton zewnętrzny:
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
--

Karton zewnętrzny:

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 50 mg tabletki
dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

opakowanie z kalendarzem:

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTON ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA NA BUTELKĘ
KARTON ZEWNĘTRZNY NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane
dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 70 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/006 - 56 tabletek powlekanych (blistry)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 tabletek powlekanych (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/003 - 60 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Karton zewnętrzny:
sprycel 70 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Karton zewnętrzny:
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Karton zewnętrzny:

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 70 mg tabletki
dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

opakowanie z kalendarzem:

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTON ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA NA BUTELKĘ
KARTON ZEWNĘTRZNY NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane
dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 x 1 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 tabletek powlekanych (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/012 - 30 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Karton zewnętrzny:
sprycel 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Karton zewnętrzny:
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
--

Karton zewnętrzny:

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 80 mg tabletki
dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTON ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA NA BUTELKĘ
KARTON ZEWNĘTRZNY NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane
dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 x 1 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 tabletek powlekanych (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/010 - 30 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Karton zewnętrzny:
sprycel 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Karton zewnętrzny:
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
--

Karton zewnętrzny:

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 100 mg tabletki
dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTON ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA NA BUTELKĘ
KARTON ZEWNĘTRZNY NA OPAKOWANIE W POSTACI BLISTRÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane
dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 140 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki leku: zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 x 1 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 tabletek powlekanych (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/06/363/014 - 30 tabletek powlekanych (butelka)

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Karton zewnętrzny:
sprycel 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Karton zewnętrzny:
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Karton zewnętrzny:
PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 140 mg tabletki
dazatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTON ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRYCEL 10 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
dazatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna butelka z proszkiem do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 990 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

Po przygotowaniu, jedna butelka zawiera 99 ml zawiesiny doustnej. Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera sacharozę, sól, benzoesan sodu, kwas benzoesowy, alkohol benzylowy i dwutlenek siarki (E220).

W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Karton zewnętrzny:

1 butelka zawierająca 33 g proszku

1 łącznik butelki

1 strzykawka do podawania doustnego

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do stosowania doustnego po przygotowaniu.

Przed przygotowaniem, dokładnie wstrząsnąć butelką przed każdym użyciem.

Należy stosować strzykawkę do podawania doustnego dołączoną do opakowania.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Karton zewnętrzny:
Termin ważności (EXP)

Etykieta na butelkę:
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Po przygotowaniu: Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. 60 dni po przygotowaniu należy wszelkie niewykorzystane resztki zawiesiny usunąć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/363/016

13. NUMER SERII

Karton zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Karton zewnętrzny:
sprycel 10 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Karton zewnętrzny:

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Karton zewnętrzny:

PC

SN

NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane
SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane
dazatynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek SPRYCEL i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SPRYCEL
3. Jak przyjmować lek SPRYCEL
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek SPRYCEL
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek SPRYCEL i w jakim celu się go stosuje

SPRYCEL zawiera substancję czynną dazatynib. Lek ten stosuje się w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 1 roku. Białaczka jest to nowotwór białych krwinek. Białe krwinki w prawidłowych warunkach pomagają organizmowi w zwalczaniu zakażeń. U osób z PBSz, białe krwinki nazywane granulocytami rozrastają się w sposób niekontrolowany. SPRYCEL hamuje wzrost tych białaczkowych komórek.

SPRYCEL stosuje się także w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 1 roku oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego PBSz u dorosłych, u których wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne. U osób z ostrą białaczką limfoblastyczną białe krwinki nazywane limfocytami namnażają się zbyt szybko oraz żyją zbyt długo. SPRYCEL hamuje wzrost tych białaczkowych komórek.

W razie jakichkolwiek pytań związanych z działaniem leku SPRYCEL lub powodów dlaczego lek ten został przepisany, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SPRYCEL

Kiedy nie przyjmować leku SPRYCEL

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na dazatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy poradzić się lekarza, jeśli podejrzewa się możliwość reakcji alergicznej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku SPRYCEL należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- jeśli przyjmowane są **leki rozrzedzające krew** lub zapobiegające powstawaniu zakrzepów (patrz punkt „SPRYCEL i inne leki”)
- gdy w przeszłości lub obecnie stwierdzono u pacjenta zaburzenia czynności wątroby lub serca
- jeśli pojawią się **trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub kaszel** podczas przyjmowania leku SPRYCEL: może to być objawem zastoju płynu w płucach lub w klatce piersiowej (mogą one częściej występować u pacjentów w wieku 65 lat i starszych) lub spowodowane zmianami w naczyniach krwionośnych dostarczających krew do płuc
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może teraz mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; wynika to stąd, że lek SPRYCEL może powodować ponowną aktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne; pacjenci będą poddawani dokładnej kontroli przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia przed rozpoczęciem leczenia.
- jeśli wystąpią siniaki, krwawienie, gorączka, zmęczenie i splątanie podczas przyjmowania leku SPRYCEL, należy skontaktować się z lekarzem. Może to wskazywać na uszkodzenia naczyń krwionośnych znane jako mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA).

Lekarz prowadzący w trakcie leczenia przeprowadzi okresowe kontrole stanu zdrowia pacjenta, w celu oceny czy lek SPRYCEL powoduje zamierzony efekt. Podczas przyjmowania leku SPRYCEL będą wykonywane także regularne badania krwi.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować tego leku u dzieci w wieku poniżej jednego roku. Dane dotyczące stosowania leku SPRYCEL w tej grupie wiekowej są ograniczone. U dzieci przyjmujących SPRYCEL należy dokładnie monitorować wzrost kości i rozwój.

SPRYCEL a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

SPRYCEL jest przekształcany głównie w wątrobie. Pewne leki mogą wpływać na działanie leku SPRYCEL, jeśli są stosowane równocześnie.

Nie należy stosować niżej wymienionych leków z lekiem SPRYCEL:

- ketokonazol, itraconazol – są to **leki przeciwgrzybicze**
- erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna – są to **antybiotyki**
- rytonawir – jest to **lek przeciwwirusowy**
- fenytoina, karbamazepina, fenobarbital – są to leki stosowane w **padaczce**
- ryfampicyna – jest to lek stosowany w **gruźlicy**
- famotydyna, omeprazol – są to leki **blokujące wydzielanie kwasu żołądkowego**
- ziele dziurawca – leki pochodzenia roślinnego wydawane bez recepty, stosowane w leczeniu **depresji** i innych schorzeń (znane także pod nazwą *Hypericum perforatum*)

Nie należy przyjmować leków, które zubożniają kwas żołądkowy (takie jak wodorotlenek aluminium lub wodorotlenek magnezu) w ciągu **2 godzin przed lub 2 godzin po zażyciu leku SPRYCEL**.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu **leków, które rozrzedzają krew** lub zapobiegają tworzeniu się zakrzepów.

Stosowanie leku SPRYCEL z jedzeniem i piciem

Nie należy przyjmować leku SPRYCEL z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki, które są w ciąży lub podejrzewają, że mogły zajść w ciążę **powinny powiadomić o tym** lekarza. **Leku SPRYCEL nie należy podawać kobietom ciężarnym**, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Lekarz przedstawi zagrożenia mogące wystąpić w trakcie przyjmowania leku SPRYCEL w czasie ciąży.

Zaleca się, by zarówno mężczyźni jak i kobiety, w trakcie leczenia lekiem SPRYCEL, stosowali skuteczną antykoncepcję.

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią. Podczas przyjmowania leku SPRYCEL nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych takich, jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

SPRYCEL zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien powiedzieć o tym lekarzowi przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek SPRYCEL

SPRYCEL będzie przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu białaczki. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lek SPRYCEL jest przeznaczony dla dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 1 roku.

Zalecana początkowa dawka leku dla dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej PBSz wynosi 100 mg raz na dobę.

Zalecana początkowa dawka leku dla dorosłych pacjentów w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego PBSz, lub z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia to 140 mg raz na dobę.

Dawkowanie u dzieci z PBSz w fazie przewlekłej oraz Ph+ ALL ustala się w zależności od masy ciała. Lek SPRYCEL jest podawany doustnie raz na dobę w postaci SPRYCEL tabletki albo SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie zaleca się stosowania tabletek leku SPRYCEL u pacjentów ważących mniej niż 10 kg. U pacjentów ważących mniej niż 10 kg i u pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek, należy stosować proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Przy zmianie postaci leku (tj. tabletek oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej) może nastąpić zmiana dawki, w takim przypadku nie należy zmieniać z jednej postaci leku na drugą.

Na podstawie masy ciała pacjenta, działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie lekarz ustali odpowiednią postać leku i dawkę. Dawka początkowa leku SPRYCEL u dzieci przeliczana jest na masę ciała, jak pokazano poniżej:

Masa ciała (kg)^a	Dawka dobową (mg)
10 do mniej niż 20 kg	40 mg
20 do mniej niż 30 kg	60 mg
30 do mniej niż 45 kg	70 mg
co najmniej 45 kg	100 mg

^a Nie zaleca się stosowania tabletek u pacjentów ważących mniej niż 10 kg; u tych pacjentów należy stosować proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie ma zaleceń dotyczących dawki leku SPRYCEL u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz może podjąć decyzję o zwiększeniu lub zmniejszeniu dawki, a nawet wstrzymać na krótko leczenie. Aby podać duże lub małe dawki może być konieczne zastosowanie kombinacji tabletek o różnej mocy.

Tabletki mogą być dostępne w opakowaniach zawierających blistry z kalendarzem. Są to blistry z zaznaczonymi dniami tygodnia. Na blistrach umieszczone są strzałki wskazujące, która tabletka powinna być przyjęta w następnej kolejności zgodnie ze stosowanym przez pacjenta schematem dawkowania.

Jak przyjmować lek SPRYCEL

Tabletki należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości. Nie należy ich rozkruszać, ciąć ani żuć. Nie należy przyjmować rozdrobnionych tabletek. Jeśli tabletki są rozkruszone, pocięte, przeżute lub rozdrobnione, nie ma pewności, że pacjent otrzymał odpowiednią dawkę. Tabletki leku SPRYCEL można przyjmować zarówno z posiłkiem jak i bez posiłku.

Specjalne zalecenia dotyczące postępowania z lekiem SPRYCEL

Jest mało prawdopodobne, aby tabletki leku SPRYCEL zostały uszkodzone. Jednak w takim przypadku osoby mające styczność z lekiem SPRYCEL powinny używać rękawic ochronnych.

Jak długo należy przyjmować lek SPRYCEL

Lek SPRYCEL należy przyjmować codziennie dopóki lekarz nie zdecyduje, że należy zaprzestać przyjmowania. Należy upewnić się, że lek SPRYCEL przyjmowany jest tak długo, jak zostało to zalecone przez lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku SPRYCEL

Jeśli przypadkowo pacjent przyjął więcej tabletek niż zostało to zalecone, należy **natychmiast** powiadomić o tym lekarza, ponieważ pacjent może wymagać opieki medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku SPRYCEL

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wszystkie poniżej wymienione objawy mogą wskazywać na ciężkie działania niepożądane.

- gdy wystąpi ból w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, kaszel oraz omdlenie
- gdy wystąpi **niespodziewane krwawienie lub siniaczenie** bez wcześniejszego urazu
- gdy w wymiotach, stolcu lub moczu będzie obecna krew lub stolec będzie miał czarne zabarwienie
- gdy pojawią się **objawy infekcji** takie jak gorączka, silne dreszcze
- gdy pojawi się gorączka, ból jamy ustnej lub gardła, powstawanie pęcherzy lub złuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych

Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów wymienionych powyżej.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- **Zakażenia** (w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze)
- **Serce i płuca:** duszność
- **Zaburzenia trawienia:** biegunka, zbieranie się na wymioty (nudności, wymioty)

- **Skóra, włosy, oczy, objawy ogólne:** wysypka skórna, gorączka, puchnięcie twarzy, rąk i stóp, bóle głowy, uczucie zmęczenia lub osłabienia, krwawienie
- **Ból:** bóle mięśni (w trakcie leczenia lub po jego przerwaniu), bóle brzuszne (brzucha)
- **Badania laboratoryjne mogą wykazywać:** małą liczbę płytek krwi, małą liczbę białych krwinek (neutropenia), niedokrwistość, obecność płynu wokół płuc

Częste działania niepożądane (mogą występować w zakresie do 1 na 10 osób)

- **Zakażenia:** zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki (w tym cytomegalowirusem - CMV), zakażenia górnych dróg oddechowych, ciężkie zakażenie krwi lub tkanek (w tym niezbyt częste przypadki zakończone zgonem)
- **Serce oraz płuca:** kołatanie serca, nieregularne bicie serca, zastoinowa niewydolność serca, osłabienie mięśnia sercowego, wysokie ciśnienie krwi, zwiększenie ciśnienia krwi w płuc, kaszel
- **Zaburzenia trawienia:** zaburzenia apetytu, zaburzenia smaku, wzdęty lub powiększony brzuch, zapalenie jelita grubego, zaparcia, zgaga, owrzodzenia jamy ustnej, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zapalenie żołądka
- **Skóra, włosy, oczy, objawy ogólne:** mrowienie, swędzenie skóry, suchość skóry, trądzik, zapalenie skóry, szumy w uszach trwające nieprzerwanie, wypadanie włosów, nadmierne pocenie się, zaburzenia widzenia (w tym zamglone i zaburzone widzenie), suchość w oku, siniak, depresja, bezsenność, nagłe zaczerwienienie, zawroty głowy, urazy (stłuczenia), brak łaknienia, senność, uogólnione obrzęki
- **Ból:** bóle stawów, osłabienie mięśni, bóle w klatce piersiowej, bóle rąk i stóp, dreszcze, sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni
- **Badania laboratoryjne mogą wykazywać:** obecność płynu wokół serca, obecność płynu w płucach, zaburzenia rytmu serca, zmniejszoną ilość białych krwinek (neutropenia) z gorączką, krwawienie z przewodu pokarmowego, wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować w zakresie do 1 na 100 osób)

- **Serce oraz płuca:** zawał serca (w tym zakończony zgonem), zapalenie wyściółki (włóknistego worka) wokół serca, nieregularne bicie serca, ból w klatce piersiowej z powodu braku dopływu krwi do serca (dławica piersiowa), niskie ciśnienie krwi, zwężenie dróg oddechowych, które może powodować trudności w oddychaniu, astma, zwiększenie ciśnienia krwi w tętnicach (naczynia krwionośne) płuc
- **Zaburzenia trawienia:** zapalenie trzustki, choroba wrzodowa, zapalenie przełyku, obrzęk brzucha (brzuch), rozdarcia skóry kanału odbytu, trudności w przełykaniu, zapalenie pęcherzyka żółciowego, niedrożność dróg żółciowych, refluks żołądkowo-przełykowy (stan, w którym kwas i inne składniki treści żołądka cofają się do gardła)
- **Skóra, włosy, oczy, objawy ogólne:** reakcje alergiczne, w tym tkliwość na ucisk, czerwone guzki na skórze (rumień guzowaty), lęk, dezorientacja, zmiany nastroju, niższy popęd płciowy, omdlenie, drżenie, zapalenie oka, które powoduje zaczerwienienie lub ból, choroba skóry charakteryzująca się tkliwością na ucisk, zaczerwienieniem, pojawieniem się wyraźnych plam rumieniowych na skórze z nagłym wystąpieniem gorączki i zwiększoną ilością białych krwinek (obojętnochłonna dermataza), utrata słuchu, wrażliwość na światło, zaburzenie widzenia, zwiększone łzawienie oczu, zaburzenia koloru skóry, zapalenie tkanki tłuszczowej pod skórą, owrzodzenie skóry, powstawanie pęcherzy na skórze, zaburzenia w obrębie paznokci, zaburzenia w obrębie włosów, zaburzenia w obrębie dłoni i stóp, niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, powiększenie piersi u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania, ogólne osłabienie i dyskomfort, zmniejszona czynność tarczycy, utrata równowagi podczas chodzenia, martwica kości (choroba polegająca na zmniejszonym przepływie krwi w kościach, utratę masy kostnej i śmierć kości), zapalenie stawów, opuchnięcie skóry gdziekolwiek na ciele
- **Ból:** zapalenie żył, które może powodować zaczerwienienie, bolesność i obrzęk, zapalenie ścięgna
- **Mózg:** utrata pamięci
- **Badania laboratoryjne mogą wykazywać:** nieprawidłowe wyniki badań krwi i możliwe zaburzenia czynności nerek spowodowane przez resztki ginącego nowotworu (zespół rozpadu guza), niskie stężenie albuminy we krwi, niskie stężenie limfocytów (rodzaj białych krwinek) we krwi, wysokie stężenie cholesterolu we krwi, opuchnięte węzły chłonne, krwawienia do

mózgu, nieprawidłowości czynności elektrycznej serca, powiększenie serca, zapalenie wątroby, obecność białka w moczu, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (enzymu obecnego głównie w sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych), zwiększenie stężenia troponiny (enzym obecny głównie w sercu i mięśniach szkieletowych), zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy (enzym obecny głównie w wątrobie), płyn o mlecznym zabarwieniu wokół płuc (chłonnokotek)

Rzadkie działania niepożądane (mogą występować w zakresie do 1 na 1000 osób)

- **Serce oraz płuca:** powiększenie prawej komory serca, zapalenie mięśnia sercowego, zespół objawów wynikających z zablokowania dopływu krwi do mięśnia sercowego (ostrzy zespół wieńcowy), zatrzymanie akcji serca (zatrzymanie wypływu krwi z serca), choroba tętnic wieńcowych (serca), zapalenie tkanki pokrywającej serce i płuca, skrzepy krwi, skrzepy krwi w płucach
- **Zaburzenia trawienia:** utrata z przewodu pokarmowego niezbędnych składników odżywczych takich jak białka, niedrożność jelit, przetoka odbytu (nieprawidłowe wytworzenie się kanału między odbytem a skórą wokół odbytu), zaburzenie czynności nerek, cukrzyca
- **Skóra, włosy, oczy, objawy ogólne:** drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, które może spowodować całkowitą lub częściową utratę wzroku, niebiesko-fioletowe plamki na skórze, nieprawidłowo wysoka czynność tarczycy, zapalenie gruczołu tarczycy, bezład (stan związany z brakiem koordynacji mięśniowej), trudności w chodzeniu, poronienie, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, zwłóknienie skóry
- **Mózg:** udar mózgu, przemijające wystąpienie zaburzeń neurologicznych spowodowanych brakiem przepływu krwi, porażenie nerwu twarzowego, omdlenie
- **Układ immunologiczny:** ciężka reakcja alergiczna
- **Układ mięśniowo-szkieletowy i tkanka łączna:** opóźnienie zrastania się zaokrąglonych końców kości, które tworzą stawy (nasad kości); spowolnienie lub opóźnienie wzrostu

Inne obserwowane działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (nie mogą być określone na podstawie dostępnych danych)

- Zapalenie płuc
- Krwawienie w żołądku lub jelitach, które może prowadzić do zgonu
- Nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości
- Reakcja z gorączką, pęcherze na skórze i owrzodzenie błon śluzowych
- Objawy choroby nerek w tym obrzęki i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, takie jak białko w moczu i małe stężenie białka we krwi
- Uszkodzenie naczyń krwionośnych znane jako mikroangiopatia zakrzepowa (TMA), w tym zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi i tworzenie się zakrzepów krwi

W trakcie trwania leczenia lekarz prowadzący będzie sprawdzał, czy nie wystąpiły wymienione działania niepożądane.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SPRYCEL

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki, blistrze lub pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SPRYCEL

- Substancją czynną leku jest dazatynib. Każda powlekana tabletka zawiera 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg lub 140 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).
- Pozostałe składniki to:
 - *Rdzeń tabletki:* laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „SPRYCEL zawiera laktozę”) celuloza mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodu, hydroksypropyloceluloza, stearynian magnezu
 - *Otoczka tabletki:* hypromeloza, dwutlenek tytanu (E171), makrogol 400

Jak wygląda lek SPRYCEL i co zawiera opakowanie

SPRYCEL 20 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, okrągła, z wytłoczonym napisem „BMS” na jednej stronie oraz „527” na drugiej stronie.

SPRYCEL 50 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym napisem „BMS” na jednej stronie oraz „528” na drugiej stronie.

SPRYCEL 70 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, okrągła, z wytłoczonym napisem „BMS” na jednej stronie oraz „524” na drugiej stronie.

SPRYCEL 80 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, trójkątna, z wytłoczonym napisem „BMS 80” na jednej stronie oraz „855” na drugiej stronie.

SPRYCEL 100 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym napisem „BMS 100” na jednej stronie oraz „852” na drugiej stronie.

SPRYCEL 140 mg: tabletka powlekana jest biała lub biaława, dwustronnie wypukła, okrągła, z wytłoczonym napisem „BMS 140” na jednej stronie oraz „857” na drugiej stronie.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg lub 70 mg tabletki powlekane są dostępne w pudełkach tekturowych zawierających 56 tabletek powlekanych w 4 blistrach z kalendarzem po 14 tabletek powlekanych każdy, oraz w pudełkach tekturowych zawierających 60 x 1 tabletka powlekana w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze. Są one również dostępne w butelkach z nakrętką z zabezpieczeniem przed dziećmi, zawierających 60 tabletek powlekanych. Każdy kartonik zawiera jedną butelkę.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg lub 140 mg tabletki powlekane są dostępne w pudełkach tekturowych zawierających 30 x 1 tabletka powlekana w blistrach podzielnych na dawki pojedyncze. Są one również dostępne w butelkach z nakrętką z zabezpieczeniem przed dziećmi, zawierających 30 tabletek powlekanych. Każdy kartonik zawiera jedną butelkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.emea.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

SPRYCEL 10 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej dazatynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek SPRYCEL i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SPRYCEL
3. Jak przyjmować lek SPRYCEL
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek SPRYCEL
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek SPRYCEL i w jakim celu się go stosuje

SPRYCEL zawiera substancję czynną dazatynib. Lek ten stosuje się w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) oraz ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) u młodzieży i dzieci w wieku co najmniej jednego roku. Białaczka jest to nowotwór białych krwinek. Białe krwinki w prawidłowych warunkach pomagają organizmowi w zwalczaniu zakażeń. U osób z PBSz, białe krwinki nazywane granulocytami rozrastają się w sposób niekontrolowany. SPRYCEL hamuje wzrost tych białaczkowych komórek.

W razie jakichkolwiek pytań związanych z działaniem leku SPRYCEL lub powodów, dlaczego lek ten został przepisany, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SPRYCEL

Kiedy nie przyjmować leku SPRYCEL

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na dazatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy poradzić się lekarza, jeśli podejrzewa się możliwość reakcji alergicznej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku SPRYCEL należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- jeśli przyjmowane są **leki rozrzedzające krew** lub zapobiegające powstawaniu zakrzepów (patrz punkt „SPRYCEL a inne leki”)
- gdy w przeszłości lub obecnie stwierdzono u pacjenta zaburzenia czynności wątroby lub serca
- jeśli pojawią się **trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub kaszel** podczas przyjmowania leku SPRYCEL: może to być objawem zastoju płynu w płucach lub w klatce piersiowej (mogą one częściej występować u pacjentów w wieku 65 lat i starszych) lub spowodowane zmianami w naczyniach krwionośnych dostarczających krew do płuc
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może teraz mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; wynika to stąd, że lek SPRYCEL może powodować ponowną aktywację wirusowego

zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne; pacjenci będą poddawani dokładnej kontroli przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia przed rozpoczęciem leczenia.

- jeśli wystąpią siniaki, krwawienie, gorączka, zmęczenie i splątanie podczas przyjmowania leku SPRYCEL, należy skontaktować się z lekarzem. Może to wskazywać na uszkodzenia naczyń krwionośnych znane jako mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA).

Lekarz prowadzący w trakcie leczenia przeprowadzi okresowe kontrole stanu zdrowia pacjenta, w celu oceny czy lek SPRYCEL powoduje zamierzony efekt. Podczas przyjmowania leku SPRYCEL będą wykonywane także regularne badania krwi.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować tego leku u dzieci w wieku poniżej jednego roku.

U dzieci przyjmujących SPRYCEL należy dokładnie monitorować wzrost kości i rozwój.

SPRYCEL a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

SPRYCEL jest przekształcany głównie w wątrobie. Pewne leki mogą wpływać na działanie leku SPRYCEL, jeśli są stosowane równocześnie.

Nie należy stosować niżej wymienionych leków z lekiem SPRYCEL:

- ketokonazol, itraconazol – są to **leki przeciwgrzybicze**
- erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna – są to **antybiotyki**
- rytonawir – jest to **lek przeciwwirusowy**
- fenytoina, karbamazepina, fenobarbital – są to leki stosowane w **padaczce**
- ryfampicyna – jest to lek stosowany w **gruźlicy**
- famotydyna, omeprazol – są to leki **blokujące wydzielanie kwasu żołądkowego**
- ziele dziurawca – leki pochodzenia roślinnego wydawane bez recepty, stosowane w leczeniu **depresji** i innych schorzeń (znane także pod nazwą *Hypericum perforatum*)

Nie należy przyjmować leków, które zubożniają kwas żołądkowy (takie jak wodorotlenek aluminium lub wodorotlenek magnezu) w ciągu **2 godzin przed lub 2 godzin po zażyciu leku SPRYCEL**.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leków, które rozrzedzają krew lub zapobiegają tworzeniu się zakrzepów.

Stosowanie leku SPRYCEL z jedzeniem i piciem

Nie należy przyjmować leku SPRYCEL z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki, które są w ciąży lub podejrzewają, że mogły zajść w ciążę, **powinny powiadomić o tym lekarza. Leku SPRYCEL nie należy podawać kobietom ciężarnym**, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Lekarz przedstawi zagrożenia mogące wystąpić w trakcie przyjmowania leku SPRYCEL w czasie ciąży.

Zaleca się, by zarówno mężczyźni jak i kobiety, w trakcie leczenia lekiem SPRYCEL, stosowali skuteczną antykoncepcję.

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią. Podczas przyjmowania leku SPRYCEL nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych takich, jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

SPRYCEL zawiera sacharozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien powiedzieć o tym lekarzowi przed przyjęciem leku. Zawiera 0,29 g sacharozy na ml zawiesiny doustnej. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Może być szkodliwy dla zębów.

SPRYCEL zawiera sól

Lek ten zawiera 2,1 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) na ml zawiesiny doustnej leku SPRYCEL. Kiedy stosuje się maksymalną dawkę dobową 16 ml zawiesiny doustnej stanowi to 1,7% zalecanego przez WHO maksymalnego spożycia dziennego, wynoszącego 2 g sodu u osoby dorosłej.

SPRYCEL zawiera kwas benzoesowy i benzoesan sodu

SPRYCEL zawiera 0,25 mg kwasu benzoesowego w każdym ml zawiesiny doustnej oraz 0,25 mg benzoesanu sodu w każdym ml zawiesiny doustnej.

Kwas benzoesowy lub benzoesan sodu mogą powodować nasilenie żółtaczki (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków (w wieku do 4 tygodni).

SPRYCEL zawiera alkohol benzylowy

SPRYCEL zawiera 0,017 mg alkoholu benzylowego w każdym ml zawiesiny doustnej. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Nie zaleca się stosowania leku SPRYCEL w czasie ciąży. Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią powinny skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Ponieważ duże ilości alkoholu benzylowego mogą się gromadzić w organizmie i powodować działania niepożądane (zwane „kwasicą metaboliczną”).

Pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Ponieważ duże ilości alkoholu benzylowego mogą się gromadzić w organizmie i powodować działania niepożądane (zwane „kwasicą metaboliczną”).

SPRYCEL zawiera dwutlenek siarki (E220)

Rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

3. Jak przyjmować lek SPRYCEL

SPRYCEL będzie przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu białaczki. Lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

SPRYCEL w postaci zawiesiny doustnej przyjmowany jest raz na dobę. Na podstawie masy ciała pacjenta lekarz ustali odpowiednią dawkę. Dawka początkowa leku SPRYCEL przeliczana jest na masę ciała, jak pokazano poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka dobową, ml (mg)
5 do mniej niż 10 kg	4 ml (40 mg)
10 do mniej niż 20 kg	6 ml (60 mg)
20 do mniej niż 30 kg	9 ml (90 mg)
30 do mniej niż 45 kg	10,5 ml (105 mg)
co najmniej 45 kg	12 ml (120 mg)

Lek SPRYCEL jest również dostępny w postaci tabletek przeznaczonych do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od jednego roku, ważących więcej niż 10 kg. U pacjentów ważących mniej niż 10 kg i u pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek, należy stosować proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Przy zmianie postaci leku (tj. tabletek oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej) może nastąpić zmiana dawki, w takim przypadku nie należy zmieniać z jednej postaci leku

na drugą. Na podstawie masy ciała pacjenta, działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie lekarz ustali odpowiednią postać leku i dawkę.

Nie ma zaleceń dotyczących dawki leku SPRYCEL u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz może podjąć decyzję o zwiększeniu lub zmniejszeniu dawki, a nawet wstrzymać na krótko leczenie.

Jak przyjmować lek SPRYCEL

Przed wydaniem leku farmaceuta lub wykwalifikowany pracownik ochrony zdrowia przygotowuje (zmiesza do uzyskania płynu) lek SPRYCEL w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej do uzyskania zawiesiny doustnej leku SPRYCEL.

Lek SPRYCEL należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Lek SPRYCEL można przyjmować zarówno z posiłkiem jak i bez posiłku. Przygotowana zawiesina doustna może być mieszana z mlekiem, jogurtem, sokiem jabłkowym lub musem jabłkowym.

Należy zapoznać się z "Instrukcją podawania leku pacjentowi" na końcu ulotki dołączonej do opakowania dotyczącej podawania dawki leku SPRYCEL w postaci zawiesiny doustnej.

Specjalne zalecenia dotyczące postępowania z lekiem SPRYCEL

Osoby mające styczność z lekiem SPRYCEL, powinny używać rękawic ochronnych.

Należy unikać zajścia ciąży i karmienia piersią podczas stosowania leku SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Jak długo należy przyjmować lek SPRYCEL

Lek SPRYCEL należy przyjmować codziennie, dopóki lekarz nie zdecyduje, że należy zaprzestać przyjmowania. Należy upewnić się, że lek SPRYCEL przyjmowany jest tak długo, jak zostało to zalecone przez lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku SPRYCEL

Jeśli przypadkowo pacjent przyjął zbyt dużo leku SPRYCEL, należy **natychmiast** powiadomić o tym lekarza, ponieważ pacjent może wymagać opieki medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku SPRYCEL

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wszystkie poniżej wymienione objawy mogą wskazywać na ciężkie działania niepożądane:

- gdy wystąpi ból w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, kaszel oraz omdlenie
- gdy wystąpi **nie spodziewane krwawienie lub siniaczenie** bez wcześniejszego urazu
- gdy w wymiotach, stolcu lub moczu będzie obecna krew lub stolec będzie miał czarne zabarwienie
- gdy pojawią się **objawy infekcji** takie jak gorączka, silne dreszcze
- gdy pojawi się gorączka, ból jamy ustnej lub gardła, powstawanie pęcherzy lub złuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych

Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów wymienionych powyżej.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- **Zakażenia** (w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze)
- **Serce i płuca:** duszność
- **Zaburzenia trawienia:** biegunka, zbieranie się na wymioty (nudności, wymioty)
- **Skóra, włosy, oczy, objawy ogólne:** wysypka skórna, gorączka, puchnięcie twarzy, rąk i stóp, bóle głowy, uczucie zmęczenia lub osłabienia, krwawienie
- **Ból:** bóle mięśni (w trakcie leczenia lub po jego przerwaniu), bóle brzuszne (brzucha)
- **Badania laboratoryjne mogą wykazywać:** małą liczbę płytek krwi, małą liczbę białych krwinek (neutropenia), niedokrwistość, obecność płynu wokół płuc

Częste działania niepożądane (mogą występować w zakresie do 1 na 10 osób)

- **Zakażenia:** zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki (w tym cytomegalowirusem - CMV), zakażenia górnych dróg oddechowych, ciężkie zakażenie krwi lub tkanek (w tym niezbyt częste przypadki zakończone zgonem)
- **Serce oraz płuca:** kołatanie serca, nieregularne bicie serca, zastoinowa niewydolność serca, osłabienie mięśnia sercowego, wysokie ciśnienie krwi, zwiększenie ciśnienia krwi w płuc, kaszel
- **Zaburzenia trawienia:** zaburzenia apetytu, zaburzenia smaku, wzdęty lub powiększony brzuch, zapalenie jelita grubego, zaparcia, zgaga, owrzodzenia jamy ustnej, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zapalenie żołądka
- **Skóra, włosy, oczy, objawy ogólne:** mrowienie, swędzenie skóry, suchość skóry, trądzik, zapalenie skóry, szumy w uszach trwające nieprzerwanie, wypadanie włosów, nadmierne pocenie się, zaburzenia widzenia (w tym zamglone i zaburzone widzenie), suchość w oku, siniak, depresja, bezsenność, nagłe zaczerwienienie, zawroty głowy, urazy (stłuczenia), brak łaknienia, senność, uogólnione obrzęki
- **Ból:** bóle stawów, osłabienie mięśni, bóle w klatce piersiowej, bóle rąk i stóp, dreszcze, sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni
- **Badania laboratoryjne mogą wykazywać:** obecność płynu wokół serca, obecność płynu w płucach, zaburzenia rytmu serca, zmniejszoną ilość białych krwinek (neutropenia) z gorączką, krwawienie z przewodu pokarmowego, wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować w zakresie do 1 na 100 osób)

- **Serce oraz płuca:** zawał serca (w tym zakończony zgonem), zapalenie wyściółki (włóknistego worka) wokół serca, nieregularne bicie serca, ból w klatce piersiowej z powodu braku dopływu krwi do serca (dławica piersiowa), niskie ciśnienie krwi, zwężenie dróg oddechowych, które może powodować trudności w oddychaniu, astma, zwiększenie ciśnienia krwi w tętnicach (naczynia krwionośne) płuc
- **Zaburzenia trawienia:** zapalenie trzustki, choroba wrzodowa, zapalenie przełyku, obrzęk brzucha (brzuch), rozdarcia skóry kanału odbytu, trudności w przełykaniu, zapalenie pęcherzyka żółciowego, niedrożność dróg żółciowych, refluks żołądkowo-przełykowy (stan, w którym kwas i inne składniki treści żołądka cofają się do gardła)
- **Skóra, włosy, oczy, objawy ogólne:** reakcje alergiczne, w tym tkliwość na ucisk, czerwone guzki na skórze (rumień guzowaty), lęk, dezorientacja, zmiany nastroju, niższy popęd płciowy, omdlenie, drżenie, zapalenie oka, które powoduje zaczerwienienie lub ból, choroba skóry charakteryzująca się tkliwością na ucisk, zaczerwienieniem, pojawieniem się wyraźnych plam rumieniowych na skórze z nagłym wystąpieniem gorączki i zwiększoną ilością białych krwinek (obojętnochłonna dermataza), utrata słuchu, wrażliwość na światło, zaburzenie widzenia, zwiększone łzawienie oczu, zaburzenia koloru skóry, zapalenie tkanki tłuszczowej pod skórą, owrzodzenie skóry, powstawanie pęcherzy na skórze, zaburzenia w obrębie paznokci, zaburzenia w obrębie włosów, zaburzenia w obrębie dłoni i stóp, niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, powiększenie piersi u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania, ogólne osłabienie i dyskomfort, zmniejszona czynność tarczycy, utrata równowagi podczas chodzenia, martwica kości (choroba polegająca na zmniejszonym przepływie krwi w kościach, utratę masy kostnej i śmierć kości), zapalenie stawów, opuchnięcie skóry gdziekolwiek na ciele
- **Ból:** zapalenie żył, które może powodować zaczerwienienie, bolesność i obrzęk, zapalenie ścięgna
- **Mózg:** utrata pamięci

- **Badania laboratoryjne mogą wykazywać:** nieprawidłowe wyniki badań krwi i możliwe zaburzenia czynności nerek spowodowane przez resztki ginącego nowotworu (zespół rozpadu guza), niskie stężenie albuminy we krwi, niskie stężenie limfocytów (rodzaj białych krwinek) we krwi, wysokie stężenie cholesterolu we krwi, opuchnięte węzły chłonne, krwawienia do mózgu, nieprawidłowości czynności elektrycznej serca, powiększenie serca, zapalenie wątroby, obecność białka w moczu, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (enzymu obecnego głównie w sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych), zwiększenie stężenia troponiny (enzym obecny głównie w sercu i mięśniach szkieletowych), zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy (enzym obecny głównie w wątrobie), płyn o mlecznym zabarwieniu wokół płuc (chłonnokotek)

Rzadkie działania niepożądane (mogą występować w zakresie do 1 na 1000 osób)

- **Serce oraz płuca:** powiększenie prawej komory serca, zapalenie mięśnia sercowego, zespół objawów wynikających z zablokowania dopływu krwi do mięśnia sercowego (ostry zespół wieńcowy), zatrzymanie akcji serca (zatrzymanie wypływu krwi z serca), choroba tętnic wieńcowych (serca), zapalenie tkanki pokrywającej serce i płuca, skrzepy krwi, skrzepy krwi w płucach
- **Zaburzenia trawienia:** utrata z przewodu pokarmowego niezbędnych składników odżywczych takich jak białka, niedrożność jelit, przetoka odbytu (nieprawidłowe wytworzenie się kanału między odbytem a skórą wokół odbytu), zaburzenie czynności nerek, cukrzyca
- **Skóra, włosy, oczy, objawy ogólne:** drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, które może spowodować całkowitą lub częściową utratę wzroku, niebiesko-fioletowe plamki na skórze, nieprawidłowo wysoka czynność tarczycy, zapalenie gruczołu tarczycy, bezład (stan związany z brakiem koordynacji mięśniowej), trudności w chodzeniu, poronienie, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, zwłóknienie skóry
- **Mózg:** udar mózgu, przemijające wystąpienie zaburzeń neurologicznych spowodowanych brakiem przepływu krwi, porażenie nerwu twarzowego, otępienie
- **Układ immunologiczny:** ciężka reakcja alergiczna
- **Układ mięśniowo-szkieletowy i tkanka łączna:** opóźnienie zrastania się zaokrąglonych końców kości, które tworzą stawy (nasad kości); spowolnienie lub opóźnienie wzrostu

Inne obserwowane działania niepożądane o nieznanym częstości występowania (nie mogą być określone na podstawie dostępnych danych)

- Zapalenie płuc
- Krwawienie w żołądku lub jelitach, które może prowadzić do zgonu
- Nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości
- Reakcja z gorączką, pęcherze na skórze i owrzodzenie błon śluzowych
- Objawy choroby nerek w tym obrzęki i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, takie jak białko w moczu i małe stężenie białka we krwi.
- Uszkodzenie naczyń krwionośnych znane jako mikroangiopatia zakrzepowa (TMA), w tym zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi i tworzenie się zakrzepów krwi

W trakcie trwania leczenia lekarz prowadzący będzie sprawdzał, czy nie wystąpiły wymienione działania niepożądane.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć **o tym lekarzowi lub farmaceutce**. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SPRYCEL

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i pudełka po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Proszek:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Po przygotowaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. 60 dni po przygotowaniu należy wszelkie niewykorzystane resztki zawiesiny usunąć.

Przygotowana zawiesina doustna zmieszana z mlekiem, jogurtem, sokiem jabłkowym lub musem jabłkowym może być przechowywana w temperaturze 25°C lub poniżej, przez 1 godzinę.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SPRYCEL

- Substancją czynną leku jest dazatynib. Jedna butelka z proszkiem do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 990 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu). Po przygotowaniu, jedna butelka zawiera 99 ml zawiesiny doustnej. Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg dazatynibu (w postaci jednowodzianu).
- Pozostałe składniki to: sacharoza, kroskarmeloza sodowa, symetykon w emulsji (zawierający symetykon, tristearynian sorbitanu glikolu polietylenowego, stearynian polietoksyłowany, glicerydy, metylocelulozę, gumę ksantanową, kwas benzoesowy, kwas sorbowy, kwas siarkowy), kwas winowy, cytrynian trisodowy bezwodny, benzoesan sodu (E211), hydrofobowa krzemionka koloidalna, aromat owoców leśnych (zawierający alkohol benzylowy, dwutlenek siarki) (patrz punkt 2 "Informacje ważne przed przyjęciem leku SPRYCEL").

Jak wygląda lek SPRYCEL i co zawiera opakowanie

Lek SPRYCEL jest dostępny w postaci białego lub białawego proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, który po wymieszaniu z wodą tworzy nieprzezroczystą zawiesinę w kolorze białym do żółtego.

Jedna plastikowa butelka o pojemności 120 ml (z nakrętką z zabezpieczeniem przed dziećmi) zawiera 33 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Po przygotowaniu, butelka zawiera 99 ml zawiesiny doustnej, z czego 90 ml jest przeznaczone do odmierzenia i podawania.

Każde opakowanie zawiera również wciskany łącznik do butelki (PIBA) i strzykawkę do podawania doustnego o pojemności 12 ml w szczelnie zamkniętej torebce foliowej.

Każdy kartonik zawiera jedną butelkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.emea.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Instrukcja podawania leku pacjentowi

Instrukcja pokazuje sposób podawania dawki leku SPRYCEL zawiesiny doustnej pacjentowi. Po przygotowaniu przez farmaceutę lub wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia, zawiesinę doustną należy podawać używając strzykawki do podawania doustnego dołączonej do każdego opakowania. Na podstawie wieku i masy ciała pacjenta lekarz ustali odpowiednią dawkę. Należy upewnić się, że pacjent przeczytał i zrozumiał tę instrukcję przed użyciem zawiesiny doustnej.

Co należy wiedzieć przed użyciem tego leku

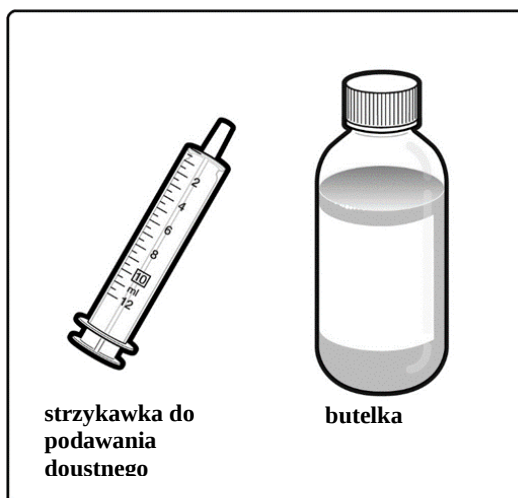
- Lek SPRYCEL w postaci zawiesiny doustnej można przyjmować na pusty lub pełny żołądek.
- Umyć ręce przed i po każdym zastosowaniu.
- Przygotowaną zawiesinę doustną należy przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
- Sprawdzić, jaka jest całkowita przepisana dawka, i obliczyć ile mililitrów (ml) pacjent będzie potrzebować.
- Jeżeli potrzebna ilość jest większa niż 11 ml, należy ją podzielić na 2 dawki, jak pokazano poniżej:

Jak podzielić dawkę zawiesiny doustnej większą niż 11 ml.

Całkowita przepisana dawka (ml)	Pierwsza dawka (ml)	Druga dawka (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Przed przygotowaniem dawki leku SPRYCEL zawiesina doustna do podania pacjentowi należy przygotować następujące materiały:

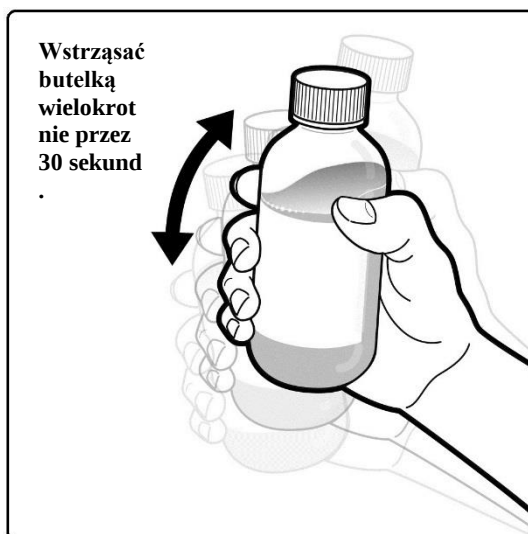
- Ręcznik papierowy
- 1 butelkę z zawiesiną doustną leku SPRYCEL, zawierającą nieprzezroczystą zawiesinę w kolorze białym do żółtego.
- Strzykawkę do podawania doustnego o pojemności 12 ml dołączoną do butelki.
- Niewielki pojemnik naplnięty wodą, do przepłukiwania strzykawki.



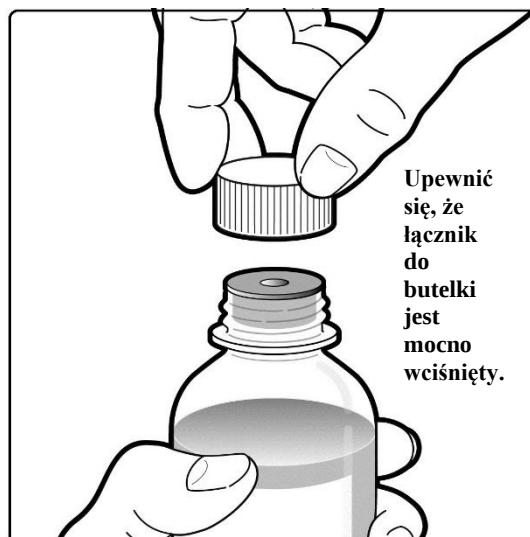
Starannie przygotować do podania lek SPRYCEL w postaci zawiesiny doustnej, odmierzyć dawkę i naplnić strzykawkę, w następujący sposób:

1. Wymieszać zawiesinę doustną leku SPRYCEL w zamkniętej butelce poprzez potrząsanie nią przez 30 sekund.

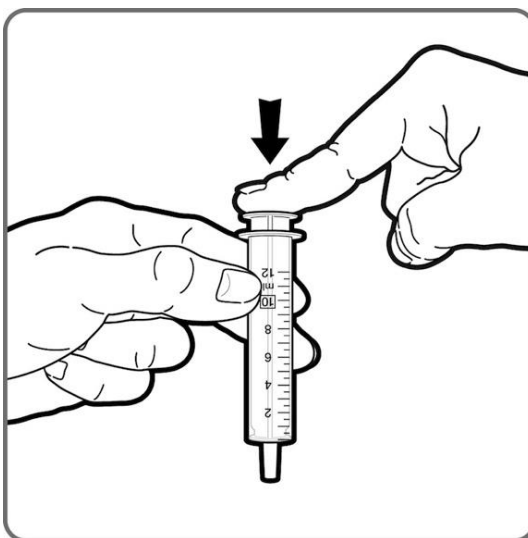
- Dokładnie wstrząsnąć przed każdym użyciem.



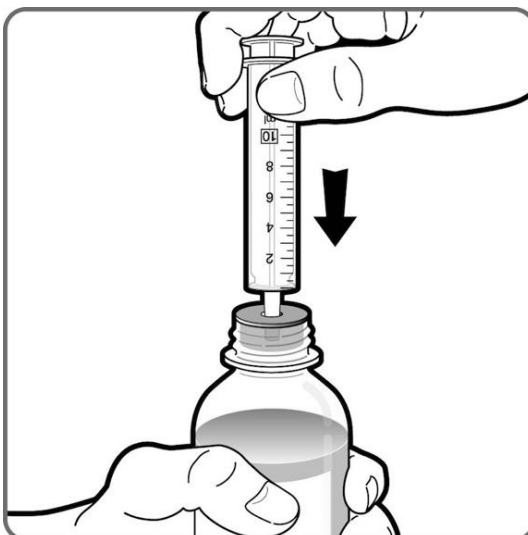
2. Zdjąć nakrętkę z butelki.
Upewnić się, że łącznik
założony na butelce, w którym
umieszcza się strzykawkę, jest
mocno wciśnięty w butelkę.



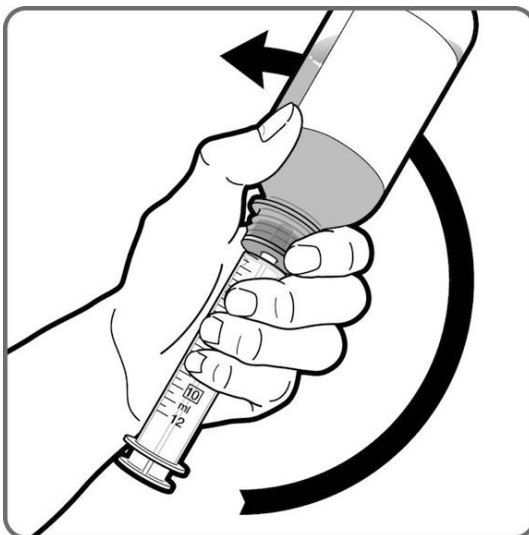
3. Przed rozpoczęciem napełniania spojrzeć na skalę z boku strzykawki, aby zorientować się, w jakim stopniu napełnić butelkę. Należy zwrócić uwagę, że strzykawka jest wyskalowana w ml. Należy znaleźć zaznaczenie odpowiadające dawce zalecanej przez lekarza. Przed każdym użyciem upewnić się, że tłok strzykawki jest dociśnięty do dna korpusu strzykawki.



4. Trzymając butelkę pionowo, mocno wcisnąć końcówkę strzykawki do łącznika w butelce.

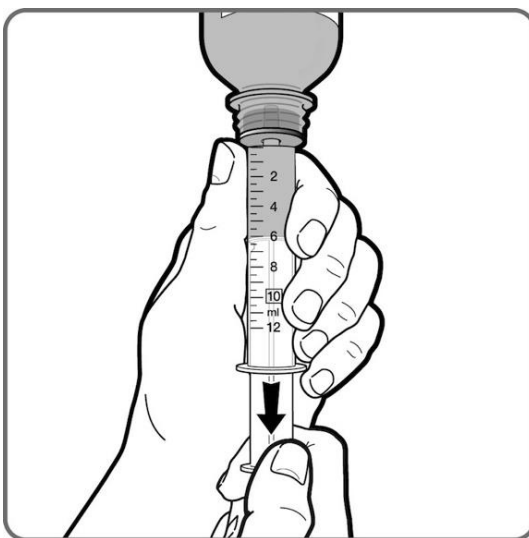


5. Przytrzymując końcówkę strzykawki mocno wciśniętą w butelkę, obrócić butelkę ze strzykawką do góry dnem.

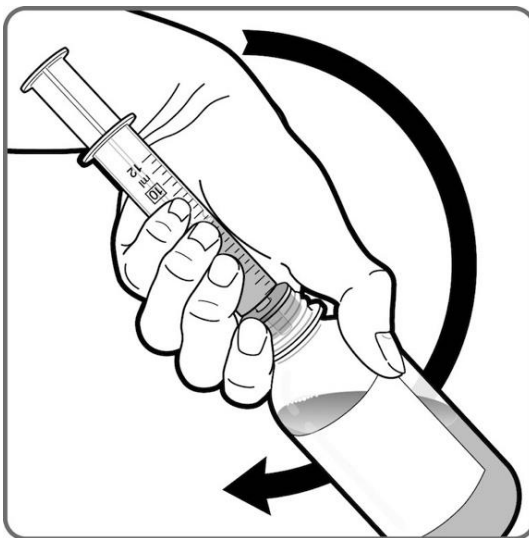


6. Powoli pobrać przepisaną ilość zawiesiny doustnej leku SPRYCEL poprzez wyciąganie tłoka strzykawki, aż tłok dotrze do zaznaczenia odpowiadającego przepisanej dawce.

- Przytrzymać tłok, aby się nie poruszał. W strzykawce może powstać próżnia, która będzie wciągać tłok z powrotem do korpusu strzykawki.
- Jeżeli nie będzie możliwe napełnienie strzykawki z jednej butelki, użyć drugiej butelki do dopełnienia strzykawki do pełnej przepisanej dawki. Pamiętać o wstrząśnięciu drugiej butelki przed użyciem.



7. Przytrzymując końcówkę strzykawki mocno wciśniętą w butelkę, obrócić butelkę ze strzykawką z powrotem do pozycji pionowej.



8. Wyjąć strzykawkę z butelki, uważając, aby nie nacisnąć tłoka.



9. Pacjent powinien siedzieć. Umieścić końcówkę strzykawki w ustach pacjenta pomiędzy policzkiem a językiem. Powoli wciskać tłok aż do podania całej dawki.

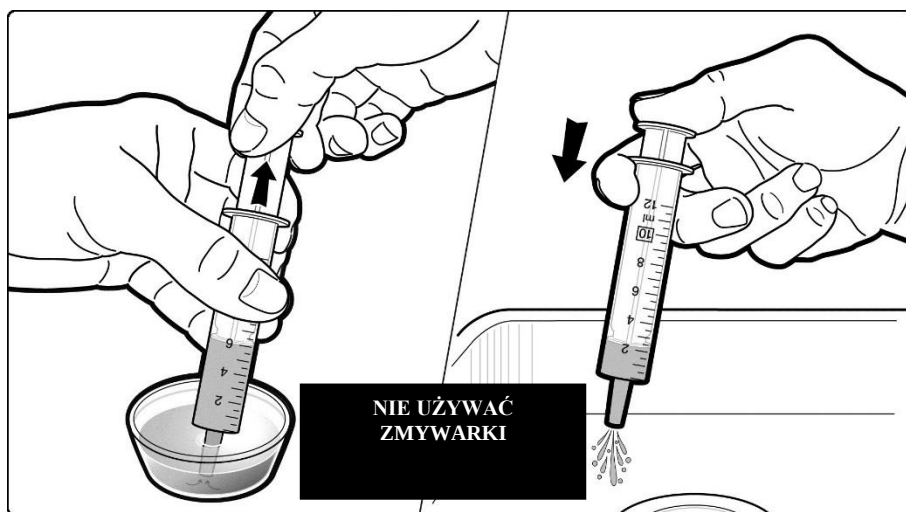
- Sprawdzić, czy pacjent połknął całą dawkę.
- Jeżeli konieczna jest druga dawka, aby pacjent otrzymał całą zaleconą ilość leku, powtarzać etapy od 3. do 10.
- Ponownie nałożyć zamknięcie butelki i dokładnie ją zamknąć. Przechowywać w pozycji pionowej.



10. Po każdym użyciu umyć strzykawkę na zewnątrz i od wewnątrz wodą i pozostawić do wysuszenia na powietrzu, aby była gotowa do ponownego użycia następnego dnia.

- Nie myć w zmywarce.

- Nie rozkładać strzykawki na części, aby jej nie uszkodzić.



11. Instrukcję usuwania nieużytych pozostałości leku, strzykawki i butelki podano w ulotce dołączonej do opakowania (patrz punkt 5. „Jak przechowywać lek SPRYCEL”).

W przypadku pytań dotyczących przygotowania i podawania dawki zawiesiny doustnej leku SPRYCEL, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla wykwalifikowanych pracowników służby zdrowia:

Instrukcja przygotowania leku z proszku do sporządzania zawiesiny doustnej

SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej należy przygotować do podania w następujący sposób:

Uwaga: W przypadku konieczności przygotowania więcej niż jednej butelki, należy za każdym razem napełniać tylko jedną butelkę.

Umyć ręce przed rozpoczęciem przygotowania zawiesiny. Te czynności należy wykonywać na czystym blacie.

Krok 1.: Delikatnie postukać w dno każdej butelki (zawierającej 33 g leku SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej), aby rozbić proszek. Zdjąć nakrętkę z zabezpieczeniem przed dziećmi i folię uszczelniającą. Dodać 77,0 ml wody oczyszczonej za jednym razem do butelki i zamknąć ją szczelnie nakrętką.

Krok 2.: Natychmiast odwrócić butelkę i wstrząsać energicznie nie krócej niż 60 sekund, tak aby uzyskać jednorodną zawiesinę. Jeżeli nadal są widoczne grudki, należy wstrząsać do chwili, aż nie

będą widoczne. Przygotowanie leku w ten sposób prowadzi do uzyskania 90 ml (objętość możliwa do podania) zawiesiny doustnej leku SPRYCEL o stężeniu 10 mg/ml.

Krok 3.: Zdjąć nakrętkę, wetknąć wciskany łącznik do butelki w szyjkę butelki i zamknąć szczelnie butelkę nakrętką z zabezpieczeniem przed dziećmi.

Krok 4.: Wpisać termin ważności przygotowanej zawiesiny doustnej w etykiecie butelki (termin ważności przygotowanej zawiesiny doustnej to 60 dni od daty jej sporządzenia).

Krok 5.: Wydać butelkę z wciskany łącznikiem do butelki, ulotkę dołączona do opakowania i strzykawkę do podawania doustnego w oryginalnym kartoniku pacjentowi lub opiekunowi.

Przypomnieć pacjentowi lub opiekunowi o konieczności energicznego wstrząśnięcia butelką przed każdym zastosowaniem.