

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 20 mg comprimidos revestidos por película
SPRYCEL 50 mg comprimidos revestidos por película
SPRYCEL 70 mg comprimidos revestidos por película
SPRYCEL 80 mg comprimidos revestidos por película
SPRYCEL 100 mg comprimidos revestidos por película
SPRYCEL 140 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SPRYCEL 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 27 mg de lactose mono-hidratada.

SPRYCEL 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 67,5 mg de lactose mono-hidratada.

SPRYCEL 70 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 70 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 94,5 mg de lactose mono-hidratada.

SPRYCEL 80 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 108 mg de lactose mono-hidratada.

SPRYCEL 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 135,0 mg de lactose mono-hidratada.

SPRYCEL 140 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 140 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 189 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

SPRYCEL 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película branco a esbranquiçado, biconvexo, redondo com a marcação "BMS" numa das faces e "527" na outra face.

SPRYCEL 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película branco a esbranquiçado, biconvexo, oval com a marcação "BMS" numa das faces e "528" na outra face.

SPRYCEL 70 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película branco a esbranquiçado, biconvexo, redondo com a marcação "BMS" numa das faces e "524" na outra face.

SPRYCEL 80 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película branco a esbranquiçado, biconvexo, triangular com a marcação "BMS 80" numa das faces e "855" na outra face.

SPRYCEL 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película branco a esbranquiçado, biconvexo, oval com a marcação "BMS 100" numa das faces e "852" na outra face.

SPRYCEL 140 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película branco a esbranquiçado, biconvexo, redondo com a marcação "BMS 140" numa das faces e "857" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

SPRYCEL está indicado para o tratamento de doentes adultos com:

- leucemia mielogénica crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) em fase crónica recentemente diagnosticada.
- LMC em fase crónica, acelerada ou blástica, com resistência ou intolerância à terapêutica prévia, incluindo o imatinib.
- leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ e LMC em crise blástica linfóide com resistência ou intolerância à terapêutica prévia.

SPRYCEL está indicado para o tratamento de doentes pediátricos:

- recentemente diagnosticados com LMC Ph+ em fase crónica (LMC Ph+ em fase crónica) ou LMC Ph+ em fase crónica resistentes ou intolerantes à terapêutica prévia, incluindo imatinib.
- recentemente diagnosticados com LLA Ph+ em associação com quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes com leucemia.

Posologia

Doentes adultos

A dose inicial recomendada para a LMC em fase crónica é de 100 mg de dasatinib uma vez por dia.

A dose inicial recomendada para as fases acelerada, mieloide ou em crise blástica linfóide (fase avançada) da LMC ou LLA Ph+ é de 140 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

População pediátrica (LMC Ph+ em fase crónica e LLA Ph+)

A dosagem para crianças e adolescentes é baseada no peso corporal (ver tabela 1). Dasatinib é administrado por via oral uma vez por dia sob a forma de comprimidos revestidos por película

SPRYCEL ou pó para suspensão oral SPRYCEL (ver o Resumo das Características do Medicamento do pó para suspensão oral SPRYCEL). A dose deve ser recalculada a cada 3 meses com base nas alterações do peso corporal ou, mais frequentemente, se necessário. O comprimido não é recomendado para doentes com peso inferior a 10 kg; deve administrar-se o pó para suspensão oral a estes doentes. O aumento ou a diminuição da dose é recomendado com base na resposta do doente individual e na tolerabilidade. Não existe experiência com o tratamento com SPRYCEL em crianças com menos de 1 ano de idade.

Os comprimidos revestidos por película SPRYCEL e o pó para suspensão oral SPRYCEL não são bioequivalentes. Os doentes que conseguem engolir comprimidos e que desejam passar do pó para suspensão oral SPRYCEL para comprimidos SPRYCEL, ou dos comprimidos para a suspensão oral, podem fazê-lo, desde que sejam seguidas as recomendações de posologia corretas para a forma farmacêutica.

A dose diária inicial recomendada de comprimidos SPRYCEL em doentes pediátricos é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1: Posologia de comprimidos SPRYCEL para doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica ou LLA Ph+

Peso corporal (kg) ^a	Dose diária (mg)
10 a menos de 20 kg	40 mg
20 a menos de 30 kg	60 mg
30 a menos de 45 kg	70 mg
pelo menos 45 kg	100 mg

^a O comprimido não é recomendado para doentes com peso inferior a 10 kg; deve administrar-se o pó para suspensão oral a estes doentes.

Duração do tratamento

Nos estudos clínicos, o tratamento com SPRYCEL em doentes adultos com LMC Ph+ em fase crónica, LMC acelerada, mielóide ou blástica (fase avançada), ou LLA Ph+ e doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica foi mantido até à progressão da doença ou até não ser tolerado pelo doente. Não foi estudado o efeito da interrupção do tratamento na evolução da doença a longo prazo após obtenção de uma resposta citogénica ou molecular [incluindo resposta citogenética completa (RCyC), principal resposta molecular (PRM) e MR4.5].

Em estudos clínicos, o tratamento com SPRYCEL em doentes pediátricos com LLA Ph+ foi administrado continuamente, em adição a sucessivos bloqueios de quimioterapia de base, por um período máximo de dois anos. Em doentes que recebem um transplante de células germinais subsequente, SPRYCEL pode ser administrado por mais um ano após o transplante.

Para atingir a dose recomendada, SPRYCEL está disponível em comprimidos revestidos por película de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg e 140 mg e pó para suspensão oral (10 mg/ml de suspensão após reconstituição). O aumento ou a diminuição da dose é recomendado com base na resposta do doente e na tolerabilidade.

Aumento da dose

Em estudos clínicos em doentes adultos com LMC e LLA Ph+ foi permitido o aumento da dose para 140 mg uma vez por dia (LMC em fase crónica) ou 180 mg uma vez por dia (LMC em fase avançada ou LLA Ph+) em doentes que não obtiveram uma resposta citogenética ou hematológica na dose inicial recomendada.

Os seguintes aumentos de dose incluídos no Quadro 2 são recomendados para doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica que não obtêm uma resposta hematológica, citogenética e molecular nas alturas recomendadas, de acordo com as atuais orientações de tratamento, e que toleram o tratamento.

Quadro 2: Aumento da dose para doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica

Dose (dose máxima por dia)		
	Dose inicial	Aumento
Comprimidos	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

O aumento de dose não é recomendado para doentes pediátricos com LLA Ph+, uma vez que nestes doentes, SPRYCEL é administrado em associação com quimioterapia.

Ajuste de dose em caso de reações adversas

Mielossupressão

Em estudos clínicos, a mielossupressão foi controlada com a interrupção da dose, a redução da dose ou a descontinuação da terapêutica em estudo. Quando adequado, foram efetuadas transfusões de plaquetas e de glóbulos vermelhos. O fator de crescimento hematopoiético foi utilizado em doentes com mielossupressão resistente.

As Normas Orientadoras para as modificações da dose em adultos estão resumidas no quadro 3 e em doentes pediátricos com LMC PH+ em fase crónica estão resumidas no quadro 4. As normas orientadoras para doentes pediátricos com LLA Ph+ tratados em associação com quimioterapia estão num parágrafo em separado, após os quadros.

Quadro 3: Ajustes de dose para a neutropenia e trombocitopenia em adultos

<p>Adultos com LMC em fase crónica (dose inicial 100 mg uma vez por dia)</p>	<p>Contagem absoluta de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ e/ou plaquetas $< 50 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Interromper o tratamento até contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$ e plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Retomar o tratamento com a dose inicial original. 3 No caso de plaquetas $< 25 \times 10^9/l$ e/ou recorrência de contagem absoluta de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ durante > 7 dias, repetir o passo 1 e retomar o tratamento com uma dose reduzida de 80 mg uma vez por dia para o segundo episódio. Para o terceiro episódio, fazer uma redução adicional da dose para 50 mg uma vez por dia (para doentes com diagnóstico recente) ou interromper (para doentes resistentes ou intolerantes à terapêutica prévia, incluindo imatinib).
<p>Adultos com LMC em fase acelerada e blástica e LLA Ph+ (dose inicial 140 mg uma vez por dia)</p>	<p>Contagem absoluta de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ e/ou plaquetas $< 10 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Verificar se a citopenia está relacionada com a leucemia (aspiração ou biópsia da medula). 2 Se a citopenia não estiver relacionada com a leucemia, interromper o tratamento até contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$ e as plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ e retomar com a dose inicial original. 3 Em caso de recorrência da citopenia, repetir o passo 1 e retomar o tratamento numa dose reduzida de 100 mg uma vez por dia (segundo episódio) ou 80 mg uma vez por dia (terceiro episódio). 4 Se a citopenia estiver relacionada com a leucemia, considerar o aumento de dose para 180 mg uma vez por dia.

CAN: contagem absoluta de neutrófilos

Quadro 4: Ajustes de dose para neutropenia e trombocitopenia em doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase avançada

	Dose (dose máxima por dia)		
	Dose inicial original	Redução de um nível na dose	Redução de dois níveis na dose
1. Se a citopenia persistir durante mais de 3 semanas, verifique se a citopenia está relacionada com a leucemia (aspiração ou biópsia da medula).	Comprimidos	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
2. Se a citopenia não estiver relacionada com a leucemia, interromper o tratamento até contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$ e as plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ e retomar com a dose inicial original ou com a dose reduzida.			*
			20 mg
			50 mg
			70 mg
3. Em caso de recorrência da citopenia, repita a aspiração/biópsia da medula e retome o tratamento numa dose reduzida.			

CAN: contagem absoluta de neutrófilos

*dose mais baixa de comprimidos não disponível

Se houver recorrência de neutropenia ou trombocitopenia de grau ≥ 3 , em doentes pediátricos com LMC PH+ em fase crónica, durante resposta hematológica completa (RHC), SPRYCEL deve ser interrompido, podendo ser subsequentemente retomado numa dose reduzida. As reduções temporárias de dose para graus intermediários de citopenia e resposta a doenças devem ser implementadas conforme necessário.

Para doentes pediátricos com LLA Ph+ não é recomendada qualquer modificação da dose em casos de toxicidades hematológicas de Grau 1 a 4. Se a neutropenia e/ou a trombocitopenia resultarem num atraso de mais de 14 dias do próximo bloco de tratamento, SPRYCEL deve ser interrompido e retomado com o mesmo nível de dose uma vez iniciado o próximo bloco de tratamento. Se a neutropenia e/ou trombocitopenia persistirem e o próximo bloco de tratamento for adiado por mais 7 dias, deve ser realizada uma avaliação da medula óssea para avaliar a celularidade e a percentagem de blastos. Se a celularidade da medula é $<10\%$, o tratamento com SPRYCEL deve ser interrompido até que o CAN $> 500/\mu L$ ($0,5 \times 10^9/L$), momento em que o tratamento pode ser retomado na dose completa. Se a celularidade medular for $> 10\%$, pode considerar-se o recomeço do tratamento com SPRYCEL.

Reações adversas não-hematológicas

Se se desenvolver com dasatinib uma reação adversa não-hematológica moderada, de grau 2, o tratamento deverá ser interrompido até a reação adversa estar resolvida ou até voltar ao estado inicial. A mesma dose deve ser reiniciada se for a primeira ocorrência e a dose deve ser reduzida se a reação adversa for recorrente. Se se desenvolver com dasatinib uma reação adversa não-hematológica grave, de grau 3 ou 4, o tratamento deve ser suspenso até a reação adversa estar resolvida. Posteriormente, o tratamento pode ser reiniciado como adequado, com uma dose reduzida, dependendo da gravidade inicial da reação adversa. Para os doentes com LMC em fase crónica que receberam 100 mg uma vez por dia, é recomendado a redução da dose para 80 mg uma vez por dia com redução adicional, se necessário, de 80 mg uma vez por dia para 50 mg uma vez por dia. Para os doentes com LMC em fase avançada ou LLA Ph+ que receberam 140 mg uma vez por dia, é recomendado a redução da dose para 100 mg uma vez por dia com redução adicional, se necessário, de 100 mg uma vez por dia para 50 mg uma vez por dia. Em doentes pediátricos com LMC em fase

crónica com reações adversas não hematológicas; devem ser seguidas as recomendações de redução de dose no caso de ocorrência das reações adversas hematológicas descritas acima. De acordo com as recomendações de redução da dose para as reações adversas hematológicas descritas acima, se necessário, deve seguir-se a redução de um nível na dose em doentes pediátricos com LLA Ph+ com reações adversas não hematológicas.

Derrame pleural

Se for diagnosticado derrame pleural, dasatinib deve ser interrompido até o doente ser examinado, estar assintomático ou voltar ao estado inicial. Se o episódio não melhorar até, aproximadamente, uma semana, deve ser considerada a utilização de um ciclo de diuréticos ou corticosteroides, ou ambos concomitantemente (ver secções 4.4 e 4.8). Após a resolução do primeiro episódio, considerar a reintrodução de dasatinib com a mesma dose. Após a resolução de um episódio subsequente, deve ser reintroduzido dasatinib com a redução de um nível na dose. Após a resolução de um episódio grave (grau 3 ou 4), pode-se retomar o tratamento como adequado com uma dose reduzida dependendo da gravidade inicial da reação adversa.

Redução de dose para uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A4

A utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A4 e sumo de toranja com SPRYCEL deve ser evitada (ver secção 4.5). Se possível, deve ser selecionada uma medicação concomitante alternativa sem ou com potencial mínimo de inibição enzimática. Se Sprycel for administrado com um inibidor forte do CYP3A4, considere reduzir a dose para:

- 40 mg por dia para doentes que tomam SPRYCEL 140 mg comprimidos por dia.
- 20 mg por dia para doentes que tomam SPRYCEL 100 mg comprimidos por dia.
- 20 mg por dia para doentes que tomam SPRYCEL 70 mg comprimidos por dia.

Para doentes que tomam SPRYCEL 60 mg ou 40 mg por dia, considere interromper a dose de SPRYCEL até o inibidor do CYP3A4 ser descontinuado, ou mudar para uma dose mais baixa com a formulação em pó para suspensão oral (ver Resumo das Características do Medicamento de SPRYCEL pó para suspensão oral). Antes de reiniciar SPRYCEL, permita um período de interrupção da terapêutica de aproximadamente 1 semana após o inibidor ser interrompido.

Estima-se que estas doses reduzidas de SPRYCEL ajustem a área sob a curva (AUC) para o intervalo observado sem inibidores do CYP3A4; no entanto, não estão disponíveis dados clínicos com estes ajustes de dose em doentes a receber inibidores fortes do CYP3A4. Se SPRYCEL não for tolerado após redução da dose, ou descontinue o inibidor forte do CYP3A4 ou interrompa o SPRYCEL até o inibidor ser descontinuado. Antes da dose de SPRYCEL ser aumentada, permita um período de interrupção da terapêutica de aproximadamente 1 semana depois do inibidor ser interrompido.

Populações especiais

Idosos

Nestes doentes não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes relacionadas com a idade. Não é necessária recomendação posológica específica em idosos.

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave podem receber a dose inicial recomendada. No entanto, SPRYCEL deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos clínicos com SPRYCEL em doentes com a função renal diminuída (o estudo em doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada excluiu os doentes com concentração sérica de creatinina > 3 vezes o limite superior do intervalo normal, e os estudos em doentes com LMC em fase crónica com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib excluíram os doentes com concentração de creatinina sérica > 1,5 vezes o limite superior do intervalo normal). Dado que a depuração renal de dasatinib e dos seus metabolitos é < 4%, não se espera uma diminuição na depuração corporal total em doentes com insuficiência renal.

Modo de administração

SPRYCEL tem de ser administrado por via oral.

Para manter uma posologia consistente e minimizar o risco de exposição dérmica, os comprimidos revestidos por película não podem ser esmagados, cortados nem mastigados; têm de ser deglutidos inteiros. Os comprimidos revestidos por película não devem ser dispersos, uma vez que a exposição em doentes que recebem um comprimido disperso é inferior à dos que engolem um comprimido inteiro. O pó para suspensão oral SPRYCEL também está disponível para doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica e com LLA Ph+, e doentes adultos com LMC em fase crónica que não consigam engolir comprimidos.

SPRYCEL pode ser tomado com ou sem alimentos e deve ser tomado consistentemente de manhã ou à noite (ver secção 5.2). SPRYCEL não deve ser tomado com toranja ou sumo de toranja (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Interações clinicamente relevantes

Dasatinib é um substrato e um inibidor do citocromo P450 (CYP) 3A4. Consequentemente, há um potencial para interação com outros medicamentos administrados concomitantemente que sejam maioritariamente metabolizados pela CYP3A4 ou que modulem a atividade da CYP3A4 (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de dasatinib e de medicamentos ou substâncias que inibem potentemente a CYP3A4 (ex. cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, sumo de toranja) pode aumentar a exposição a dasatinib. Consequentemente, não é recomendada a coadministração de inibidores potentes da CYP3A4 em doentes a receber dasatinib (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de dasatinib e medicamentos indutores da CYP3A4 (ex. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ou preparações à base de plantas contendo *Hypericum perforatum*, também conhecido por Hipericão) pode reduzir substancialmente a exposição a dasatinib, aumentando potencialmente o risco de insucesso terapêutico. Consequentemente, em doentes a receber dasatinib, deve ser selecionada a coadministração de medicamentos alternativos com menor potencial de indução da CYP3A4 (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de dasatinib e de um substrato da CYP3A4 pode aumentar a exposição ao substrato da CYP3A4. Consequentemente, recomenda-se precaução quando dasatinib for coadministrado com substratos da CYP3A4 com margem terapêutica estreita, tais como o astemizol, a terfenadina, a cisaprida, a pimozida, a quinidina, o bepridilo ou os alcaloides ergotamínicos (ergotamina, di-hidroergotamina) (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de dasatinib e de antagonistas dos recetores da histamina-2 (H₂) (ex. famotidina), inibidores da bomba de protões (ex. omeprazol) ou hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio pode reduzir a exposição a dasatinib. Consequentemente, os antagonistas dos recetores H₂ e os inibidores da bomba de protões não são recomendados e os medicamentos contendo hidróxido de alumínio/ hidróxido de magnésio devem ser administrados até 2 horas antes, ou 2 horas após a administração de dasatinib (ver secção 4.5).

Populações especiais

Com base nos achados de um estudo farmacocinético de dose única, os doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave podem receber a dose inicial recomendada (ver secção 5.2). Devido às limitações deste estudo clínico, recomenda-se precaução na administração de dasatinib a doentes com compromisso hepático.

Reações adversas importantes

Mielossupressão

O tratamento com dasatinib está associado a anemia, neutropenia e trombocitopenia. A ocorrência é mais precoce e mais frequente em doentes com LMC em fase avançada ou com LLA Ph+ do que com LMC em fase crónica. Nos doentes adultos com LMC em fase avançada ou com LLA Ph+ tratados com dasatinib em monoterapia, devem ser realizadas contagens sanguíneas completas (CSCs) semanalmente nos primeiros 2 meses, e, de seguida, mensalmente, ou como clinicamente indicado. Nos doentes adultos e pediátricos com LMC em fase crónica devem ser realizadas contagens sanguíneas completas a cada 2 semanas durante 12 semanas, depois a cada 3 meses ou quando clinicamente indicado. Em doentes pediátricos com LLA Ph+ tratados com dasatinib em associação com quimioterapia, as CSCs devem ser realizadas antes do início de cada bloco de quimioterapia e conforme clinicamente indicado. Durante os blocos de consolidação da quimioterapia, as CSCs devem ser realizados a cada 2 dias até a recuperação (ver secções 4.2 e 4.8). A mielossupressão é geralmente reversível e usualmente controlada com a suspensão temporária de dasatinib ou com a redução da dose.

Hemorragia

Em doentes com LMC em fase crónica (n=548), 5 doentes (1%) a receber dasatinib tiveram hemorragia de grau 3 ou 4. Em estudos clínicos em doentes com LMC em fase avançada a receber a dose recomendada de SPRYCEL (n=304), ocorreu hemorragia grave no sistema nervoso central (SNC) em 1% dos doentes. Um caso foi fatal e associado a trombocitopenia de grau 4, baseado nos Critérios de Toxicidade Comum (CTC). Ocorreu hemorragia gastrointestinal de grau 3 ou 4 em 6% dos doentes com LMC em fase avançada, que geralmente requereu interrupção do tratamento e transfusões. Ocorreram outros tipos de hemorragias de grau 3 ou 4 em 2% dos doentes com LMC em fase avançada. Tipicamente nestes doentes a maioria das reações adversas relacionadas com hemorragias foram associados a trombocitopenia de grau 3 ou 4 (ver secção 4.8). Adicionalmente, os ensaios *in vitro* e *in vivo* às plaquetas sugerem que o tratamento com SPRYCEL afeta, reversivelmente, a ativação plaquetária.

Deverá ter-se precaução caso os doentes tenham que tomar medicamentos para inibir a função plaquetária ou anticoagulantes.

Retenção de líquidos

Dasatinib está associado a retenção de líquidos. No estudo clínico de fase III em doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, foi notificada, após um acompanhamento mínimo de 60 meses, retenção de líquidos de grau 3 ou 4 em 13 doentes (5%) no grupo de tratamento com dasatinib e em 2 doentes (1%) no grupo de tratamento com imatinib (ver secção 4.8). Em todos os doentes com LMC em fase crónica tratados com SPRYCEL, ocorreu retenção de líquidos grave em 32 doentes (6%) que receberam SPRYCEL na dose recomendada (n=548). Em estudos clínicos em doentes com LMC em fase avançada ou LLA Ph+ que receberam SPRYCEL na dose recomendada (n=304), foi notificada retenção de líquidos de grau 3 ou 4 em 8% dos doentes, incluindo derrame pleural e pericárdico de grau 3 ou 4, notificados em 7% e 1% dos doentes, respetivamente. Nestes doentes, quer o edema pulmonar de grau 3 ou 4, quer a hipertensão pulmonar foram notificados em 1% dos doentes.

Os doentes que desenvolverem sintomas sugestivos de derrame pleural, como dispneia ou tosse seca, devem ser avaliados por radiografia torácica. O derrame pleural de grau 3 ou 4 pode requerer toracocentese e oxigenoterapia. As reações adversas de retenção de líquidos foram tipicamente controladas por medidas de suporte que incluíram diuréticos e ciclos curtos de esteroides (ver secções 4.2 e 4.8). Os doentes com 65 anos ou mais, estão mais predispostos do que os doentes mais jovens a desenvolver derrame pleural, dispneia, tosse, efusão pericárdica e insuficiência cardíaca congestiva e devem ser cuidadosamente monitorizados. Também foram notificados casos de quilotórax em doentes com derrame pleural (ver secção 4.8).

Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Tem sido notificada HAP (hipertensão arterial pulmonar pré-capilar confirmada por cateterização cardíaca direita) em associação ao tratamento com dasatinib (ver secção 4.8). Nestes casos, foi

notificada HAP após o início do tratamento com dasatinib, inclusive após mais de um ano de tratamento.

Os doentes devem ser avaliados quanto a sinais e sintomas de doença cardiopulmonar subjacente antes de iniciar o tratamento com dasatinib. Nos doentes que apresentem sintomas de doença cardíaca deve ser realizada uma ecocardiografia no início do tratamento, e deve ser considerada nos doentes com fatores de risco para doença cardíaca ou pulmonar. Os doentes que desenvolvam dispneia e fadiga após o início do tratamento com dasatinib devem ser avaliados para etiologias comuns incluindo derrame pleural, edema pulmonar, anemia ou infiltração pulmonar. De acordo com as recomendações para gestão de reações adversas não hematológicas (ver secção 4.2), a dose de dasatinib deverá ser reduzida ou a terapêutica interrompida durante esta avaliação. O diagnóstico de HAP deverá ser considerado se não houver melhoria com a interrupção ou redução da dose, ou se nenhuma explicação for encontrada. A abordagem para o diagnóstico deverá seguir as normas orientadoras padrão da prática clínica. Se a HAP for confirmada, o tratamento com dasatinib deverá ser permanentemente interrompido. O seguimento dos doentes deverá ser realizado de acordo com as normas orientadoras padrão da prática clínica. Nos doentes com HAP tratados com dasatinib foi observada melhoria nos parâmetros hemodinâmicos e clínicos após a cessação da terapêutica com dasatinib.

Prolongamento do intervalo QT

Os dados *in vitro* sugerem que dasatinib tem potencial para prolongar a repolarização ventricular cardíaca (intervalo QT) (ver secção 5.3). Em 258 doentes tratados com dasatinib e em 258 doentes tratados com imatinib no estudo de fase III de LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, com um acompanhamento mínimo de 60 meses, 1 doente (< 1%) em cada grupo teve prolongamento do intervalo QTc, notificado como reação adversa. A mediana das alterações no QTcF do valor inicial foi de 3,0 mseg nos doentes tratados com dasatinib em comparação com 8,2 mseg nos doentes tratados com imatinib. Um doente (< 1%) em cada grupo teve um QTcF > 500 mseg. Em 865 doentes com leucemia tratados com dasatinib em estudos clínicos de fase II, as alterações médias do valor inicial do intervalo QTc, usando o método de Fridericia (QTcF), foram 4 -6 mseg; os intervalos de confiança superiores a 95% para todas as alterações médias do valor inicial foram inferiores a 7 mseg (ver secção 4.8).

Dos 2.182 doentes com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib que receberam dasatinib em estudos clínicos, 15 (1%) apresentaram intervalo QTc prolongado, notificado como uma reação adversa. Vinte e um destes doentes (1%) tiveram um QTcF > 500 mseg.

Dasatinib deve ser utilizado com precaução em doentes que têm ou podem desenvolver prolongamento do intervalo QTc. Incluem-se doentes com hipocaliemia ou hipomagnesemia, doentes com síndrome do segmento QT largo congénito, doentes a tomar medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que conduzem ao prolongamento do intervalo QT e terapêutica de antraciclina com doses elevadas cumulativas. A hipocaliemia e a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de dasatinib.

Reações adversas cardíacas

Dasatinib foi estudado num estudo clínico aleatorizado de 519 doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada que incluiu doentes com doença cardíaca prévia. Em doentes a tomar dasatinib foram notificadas reações adversas cardíacas de insuficiência cardíaca congestiva/ afeção cardíaca, efusão pericárdica, arritmias, palpitações, prolongamento do intervalo QT e enfarte do miocárdio (incluindo com desfecho fatal). As reações adversas cardíacas foram mais frequentes em doentes com fatores de risco ou antecedentes de doença cardíaca. Os doentes com fatores de risco (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes) ou antecedentes de doença cardíaca (ex. intervenção coronária percutânea prévia, doença da artéria coronária documentada) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas clínicos consistentes com afeção cardíaca tais como dor torácica, dispneia e diaforese.

Se estes sinais clínicos ou sintomas se desenvolverem, é aconselhável que os médicos interrompam a administração de dasatinib e considerem a necessidade de tratamento específico alternativo para a LMC. Após resolução, deve ser realizada uma avaliação funcional antes de retomar o tratamento com dasatinib. Dasatinib pode ser retomado na dose original em caso de reações adversas

ligeiras/moderadas (\leq grau 2) e retomado com a redução de um nível na dose em caso de reações adversas (\geq grau 3) (ver secção 4.2). Os doentes que continuam o tratamento devem ser monitorizados periodicamente.

Nos estudos clínicos não foram incluídos doentes com doença cardiovascular significativa ou não controlada.

Microangiopatia trombótica (MAT)

Os inibidores da tirosina cinase BCR-ABL foram associados a microangiopatia trombótica (MAT), incluindo reportes de casos individuais para SPRYCEL (ver secção 4.8). Se os achados laboratoriais ou clínicos associados à MAT ocorrerem num doente que esteja a receber SPRYCEL, o tratamento com SPRYCEL deve ser descontinuado e deve ser feita uma avaliação completa da MAT, incluindo a atividade da ADAMTS13 e a determinação do anticorpo anti-ADAMTS13. Se o anticorpo anti-ADAMTS13 estiver elevado em conjunto com uma baixa atividade de ADAMTS13, o tratamento com SPRYCEL não deve ser retomado.

Reativação da hepatite B

A reativação da hepatite B ocorreu em doentes portadores crónicos do vírus depois de estes terem recebido tratamento com inibidores das tirosinacinas BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte. Antes de iniciarem o tratamento com SPRYCEL os doentes devem realizar testes para a presença de infeção por VHB. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da hepatite B antes de se iniciar o tratamento em doentes com serologia positiva para hepatite B (incluindo os doentes com a doença ativa) e em doentes que obtenham um teste positivo de infeção por VHB durante o tratamento. Os portadores de VHB que necessitem de tratamento com SPRYCEL devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de infeção ativa por VHB ao longo de toda a terapêutica e durante vários meses após o fim da mesma (ver secção 4.8).

Efeitos no crescimento e desenvolvimento em doentes pediátricos

Nos ensaios pediátricos de SPRYCEL em doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica resistentes/intolerantes a imatinib e em doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica sem tratamento prévio após pelo menos 2 anos de tratamento, foram notificados acontecimentos adversos relacionados com o tratamento, associados ao crescimento e desenvolvimento ósseo em 6 (4,6%) doentes, um dos quais era de intensidade grave (atraso de crescimento de grau 3). Estes 6 casos incluíram casos de epífises com atraso na fusão, osteopenia, atraso no crescimento e ginecomastia (ver secção 5.1). Estes resultados são difíceis de interpretar no contexto de doenças crónicas, como a LMC, e exigem acompanhamento a longo prazo.

Nos ensaios pediátricos de SPRYCEL em associação com quimioterapia em doentes pediátricos com LLA Ph+ recentemente diagnosticados, após um máximo de 2 anos de tratamento, foram notificados acontecimentos adversos relacionados com o tratamento, associados ao crescimento e desenvolvimento ósseo em 1 (0,6%) doente. Este caso foi uma osteopenia de Grau 1.

Em doentes pediátricos tratados com SPRYCEL em ensaios clínicos foi observado atraso no crescimento (ver secção 4.8). Após no máximo 2 anos de tratamento, foi observada uma tendência de diminuição na altura esperada, no mesmo grau observado com o uso de quimioterapia isolada, sem afetar o peso e o IMC esperados e sem associação com anomalias hormonais ou outros parâmetros laboratoriais. Recomenda-se a monitorização do crescimento e desenvolvimento ósseo em doentes pediátricos.

Excipientes

Lactose

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência lactase total, ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias ativas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de dasatinib

Estudos *in vitro* indicam que dasatinib é um substrato da CYP3A4. A utilização concomitante de dasatinib com medicamentos ou substâncias que inibem potentemente a CYP3A4 (ex. cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, sumo de toranja) pode aumentar a exposição a dasatinib. Consequentemente, não é recomendada a administração sistêmica de inibidores potentes da CYP3A4 em doentes a receber dasatinib (ver secção 4.2).

Com base em experiências *in vitro*, com concentrações clinicamente relevantes, a ligação de dasatinib às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 96%. Não foram realizados estudos para avaliar a interação de dasatinib com outros medicamentos que se ligam às proteínas. Desconhece-se o potencial para deslocamento e a sua relevância clínica.

Substâncias ativas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de dasatinib

Quando dasatinib foi administrado após 8 tomas diárias, à noite, de 600 mg de rifampicina, um potente indutor da CYP3A4, a AUC de dasatinib diminuiu cerca de 82%. Outros medicamentos que induzem a atividade da CYP3A4 (ex. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou preparações à base de plantas contendo *Hypericum perforatum*, também conhecido por Hipericão) podem aumentar também o metabolismo e diminuir as concentrações plasmáticas de dasatinib. Consequentemente, não é recomendado o uso concomitante de indutores potentes da CYP3A4 com dasatinib. Nos doentes a quem a rifampicina ou outros indutores da CYP3A4 estejam indicados devem ser utilizados medicamentos alternativos com menor potencial de indução enzimática. O uso concomitante de dexametasona, um indutor fraco do CYP3A4, com dasatinib é permitido; Prevê-se que a AUC de dasatinib diminua aproximadamente 25% com o uso concomitante de dexametasona, o que provavelmente não é clinicamente significativo.

Antagonistas dos recetores da histamina-2 e inibidores da bomba de protões

É provável que a supressão a longo prazo da secreção ácida gástrica pelos antagonistas dos recetores H₂ e inibidores da bomba de protões (ex. famotidina e omeprazol) reduza a exposição a dasatinib. Num estudo de dose única em indivíduos saudáveis, a administração de famotidina 10 horas antes de uma dose única de SPRYCEL reduziu a exposição a dasatinib em cerca de 61%. Num estudo de 14 indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de 100 mg de SPRYCEL 22 horas após omeprazol na dose de 40 mg durante 4 dias no estado estacionário, levou à redução da AUC de dasatinib em 43% e da C_{max} de dasatinib em 42%. Em doentes a receber terapêutica com SPRYCEL deve ser considerada a utilização de antiácidos em substituição dos antagonistas dos recetores H₂ ou dos inibidores da bomba de protões (ver secção 4.4).

Antiácidos

Os dados não clínicos demonstram que a solubilidade de dasatinib é dependente do pH. Em indivíduos saudáveis, o uso concomitante dos antiácidos hidróxido de alumínio/ hidróxido de magnésio com SPRYCEL reduziu a AUC de uma dose única de SPRYCEL em cerca de 55% e a C_{max} em 58%. Contudo, quando os antiácidos foram administrados 2 horas antes de uma dose única de SPRYCEL, não foram verificadas alterações relevantes na concentração de dasatinib ou na exposição a dasatinib. Consequentemente, os antiácidos podem ser administrados até 2 horas antes ou 2 horas após a administração de SPRYCEL (ver secção 4.4).

Substâncias ativas cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por dasatinib

O uso concomitante de dasatinib e de um substrato da CYP3A4 pode aumentar a exposição ao substrato da CYP3A4. Num estudo em indivíduos saudáveis, uma dose única de 100 mg de dasatinib aumentou a AUC e C_{max} da exposição à sinvastatina, um conhecido substrato da CYP3A4 em cerca de 20 e 37%, respetivamente. Não se pode excluir que o efeito seja maior após doses múltiplas de dasatinib. Consequentemente, os substratos da CYP3A4 conhecidos por terem uma margem terapêutica estreita (ex. astemizol, terfenadina, cisaprida, pimizida, quinidina, bepridilo ou alcaloides ergotamínicos [ergotamina, di-hidroergotamina]) devem ser administrados com precaução a doentes a receber dasatinib (ver secção 4.4).

Os dados *in vitro* indicam um potencial risco de interação com os substratos da CYP2C8, como as glitazonas.

População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

Tanto homens como mulheres sexualmente ativos, e mulheres com potencial para engravidar, devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Gravidez

Com base na experiência em seres humanos, dasatinib pode causar malformações congénitas, incluindo defeitos do tubo neural e efeitos farmacológicos prejudiciais no feto, quando administrado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). SPRYCEL não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com dasatinib. Se SPRYCEL for utilizado durante a gravidez, a doente deve ser avisada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Existe informação insuficiente/limitada sobre a excreção de dasatinib no leite materno humano ou animal. Os dados físico-químicos e farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis de dasatinib apontam para a excreção de dasatinib no leite materno e não pode ser excluído o risco para o lactente. Durante o tratamento com SPRYCEL o aleitamento deve ser suspenso.

Fertilidade

Em estudos com animais, a fertilidade de ratos machos e fêmeas não foi afetada pelo tratamento com dasatinib (ver secção 5.3). Os médicos e outros profissionais de saúde devem aconselhar os doentes do sexo masculino, de idade adequada, sobre os possíveis efeitos do SPRYCEL na fertilidade, e este aconselhamento pode incluir a consideração da deposição de esperma.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

SPRYCEL tem uma influência mínima na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes deverão ser alertados para a possibilidade de ocorrerem reações adversas, tais como tonturas e visão turva durante o tratamento com dasatinib. Consequentemente, deverá recomendar-se precaução na condução de veículos ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a SPRYCEL como terapêutica de agente único em todas as doses testadas em estudos clínicos (N = 2.900), incluindo 324 doentes adultos com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, 2.388 doentes adultos com LMC ou LLA Ph+ em fase crónica ou em fase avançada resistentes ou intolerantes ao imatinib, e 188 doentes pediátricos.

Em 2712 doentes com LMC em fase crónica, LMC em fase avançada ou LLA Ph+, a duração mediana da terapêutica foi de 19,2 meses (intervalo de 0 a 93,2 meses). Num ensaio aleatorizado em doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, a duração mediana da terapêutica foi de aproximadamente 60 meses. A duração mediana da terapêutica em 1.618 doentes adultos com fase crónica de LMC foi de 29 meses (intervalo de 0 a 92,9 meses). A duração mediana da terapêutica em 1.094 doentes adultos com LMC em fase avançada ou LLA Ph+ foi de 6,2 meses (intervalo de 0 a 93,2 meses). Entre os 188 doentes em estudos pediátricos, a duração mediana da terapêutica foi de 26,3 meses (intervalo de 0 a 99,6 meses). No subgrupo de 130 doentes pediátricos com LMC em fase crónica tratados com SPRYCEL, a duração mediana da terapêutica foi de 42,3 meses (intervalo de 0,1 a 99,6 meses).

A maioria dos doentes tratados com SPRYCEL teve reações adversas em alguma altura. Na população total de 2712 doentes adultos tratados com SPRYCEL, 520 (19%) tiveram reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento.

O perfil geral de segurança de SPRYCEL na população pediátrica com LMC Ph+ em fase crónica foi semelhante ao da população adulta, independentemente da formulação, com a exceção de não terem sido notificados efusão pericárdica, derrame pleural, edema pulmonar ou hipertensão pulmonar na população pediátrica. Dos 130 doentes pediátricos com LMC em fase crónica tratados com SPRYCEL, 2 (1,5%) apresentaram reações adversas que levaram à interrupção do tratamento.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas que se seguem, excluindo as alterações laboratoriais, foram notificadas em doentes tratados com SPRYCEL como terapêutica de agente único, nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização (Quadro 5). Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 5: Resumo em formato tabelar das reações adversas

Infeções e infestações	
<i>Muito frequentes</i>	infecção (incluindo bacteriana, viral, fúngica, não-especificada)
<i>Frequentes</i>	pneumonia (incluindo bacteriana, viral e fúngica), infecção/inflamação do aparelho respiratório superior, infecção pelo vírus do herpes (incluindo citomegalovírus - CMV) infecção enterocolítica, sepsis (incluindo casos pouco frequentes com desfechos fatais)
<i>Desconhecidas</i>	reativação da hepatite B
Doenças do sangue e do sistema linfático	
<i>Muito frequentes</i>	mielossupressão (incluindo anemia, neutropenia, trombocitopenia)
<i>Frequentes</i>	neutropenia febril
<i>Pouco frequentes</i>	linfadenopatia, linfopenia
<i>Raras</i>	aplasia dos glóbulos vermelhos puros
Doenças do sistema imunitário	
<i>Pouco frequentes</i>	hipersensibilidade (incluindo eritema nodoso)
<i>Raras</i>	choque anafilático
Doenças endócrinas	
<i>Pouco frequentes</i>	hipotireoidismo
<i>Raras</i>	hipertireoidismo, tiroidite

Doenças do metabolismo e da nutrição	
<i>Frequentes</i>	perturbações do apetite ^a , hiperuricemia
<i>Pouco frequentes</i>	síndrome de lise tumoral, desidratação, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia
<i>Raras</i>	diabetes mellitus
Perturbações do foro psiquiátrico	
<i>Frequentes</i>	depressão, insónia
<i>Pouco frequentes</i>	ansiedade, estado confusional, labilidade emotiva, libido diminuída
Doenças do sistema nervoso	
<i>Muito frequentes</i>	cefaleias
<i>Frequentes</i>	neuropatia (incluindo neuropatia periférica), tonturas, disgeusia, sonolência
<i>Pouco frequentes</i>	hemorragia do SNC ^{*b} , síncope, tremor, amnésia, perturbação do equilíbrio
<i>Raras</i>	acidente cerebrovascular, acidente isquémico transitório, convulsões, neurite ótica, paralisia do VII nervo, demência, ataxia
Afeções oculares	
<i>Frequentes</i>	alterações da visão (incluindo perturbação da visão, visão turva e acuidade visual reduzida), secura ocular
<i>Pouco frequentes</i>	insuficiência visual, conjuntivite, fotofobia, lágrimas em excesso
Afeções do ouvido e do labirinto	
<i>Frequentes</i>	acufenos
<i>Pouco frequentes</i>	défice auditivo, vertigens
Cardiopatias	
<i>Frequentes</i>	insuficiência cardíaca congestiva/afeção cardíaca ^{*c} , efusão pericárdica*, arritmia (incluindo taquicardia), palpitações
<i>Pouco frequentes</i>	enfarte do miocárdio (incluindo desfechos fatais)*, intervalo QT prolongado*, pericardite, arritmia ventricular (incluindo taquicardia ventricular), angina de peito, cardiomegalia, onda T de ECG anómala, troponina aumentada
<i>Raras</i>	coração pulmonar, miocardite, síndrome coronário agudo, paragem cardíaca, prolongamento PR do ECG, doença da artéria coronária, pleuropericardite
<i>Desconhecidas</i>	fibrilhação auricular/flutter auricular
Vasculopatias	
<i>Muito frequentes</i>	hemorragia ^{*d}
<i>Frequentes</i>	hipertensão, rubor
<i>Pouco frequentes</i>	hipotensão, tromboflebite, trombose
<i>Raras</i>	trombose de veia profunda, embolia, livedo reticular
<i>Desconhecidas</i>	microangiopatia trombótica
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
<i>Muito frequentes</i>	derrame pleural*, dispneia
<i>Frequentes</i>	edema pulmonar*, hipertensão pulmonar*, infiltração pulmonar, pneumonite, tosse
<i>Pouco frequentes</i>	hipertensão arterial pulmonar, broncospasmo, asma, quilotórax*
<i>Raras</i>	embolia pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória aguda
<i>Desconhecidas</i>	doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	
<i>Muito frequentes</i>	diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal

<i>Frequentes</i>	hemorragia gastrointestinal*, colite (incluindo colite neutropénica), gastrite, inflamação das mucosas (incluindo mucosite/estomatite), dispepsia, distensão abdominal, obstipação, patologias dos tecidos moles da boca
<i>Pouco frequentes</i>	pancreatite (incluindo pancreatite aguda), úlcera gastrointestinal superior, esofagite, ascite*, fissura anal, disfagia, afeção de refluxo gastroesofágico
<i>Raras</i>	gastroenteropatia com perda de proteínas, íleo, fístula anal
<i>Desconhecidas</i>	hemorragia gastrointestinal fatal*
Afeções hepatobiliares	
<i>Pouco frequentes</i>	hepatite, colecistite, colestase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
<i>Muito frequentes</i>	erupção cutânea ^e
<i>Frequentes</i>	alopécia, dermatite (incluindo eczema), prurido, acne, pele seca, urticária, hiperidrose
<i>Pouco frequentes</i>	dermatose neutrófila, fotossensibilidade, doenças da pigmentação, paniculite, úlceras cutâneas, patologias bolhosas, afeções das unhas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alterações capilares
<i>Raras</i>	vasculite leucocitoclástica, fibrose dérmica
<i>Desconhecidas</i>	síndrome de Stevens-Johnson ^f
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
<i>Muito frequentes</i>	dor musculoesquelética ^g
<i>Frequentes</i>	artralgia, mialgia, fraqueza muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular
<i>Pouco frequentes</i>	rabdomiólise, osteonecrose, inflamação muscular, tendinite, artrite
<i>Raras</i>	epífises com atraso na fusão, ^h atraso no crescimento ^h
Doenças renais e urinárias	
<i>Pouco frequentes</i>	compromisso renal (incluindo insuficiência renal), frequência da micção, proteinúria
<i>Desconhecidas</i>	síndrome nefrótico
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	
<i>Raras</i>	aborto
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
<i>Pouco frequentes</i>	ginecomastia, perturbação menstrual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
<i>Muito frequentes</i>	edema periférico ⁱ , fadiga, pirexia, face edematosa ^j
<i>Frequentes</i>	astenia, dor, dor torácica, edema generalizado* ^k , arrepios
<i>Pouco frequentes</i>	mal-estar geral, outro edema superficial ^l
<i>Raras</i>	alteração progressiva da marcha
Exames complementares de diagnóstico	
<i>Frequentes</i>	perda de peso, ganho de peso
<i>Pouco frequentes</i>	creatinafosfoquinase no sangue aumentada, gama-glutamyltransferase aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
<i>Frequentes</i>	contusão

^a Inclui diminuição do apetite, saciedade antecipada, aumento do apetite.

^b Inclui hemorragia do sistema nervoso central, hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hematoma extradural, hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral hemorrágico, hemorragia subaracnoide, hematoma subdural e hemorragia subdural.

^c Inclui aumento do peptídeo natriurético cerebral, disfunção ventricular, disfunção ventricular esquerda, disfunção ventricular direita, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca crónica, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, cardiomiopatia congestiva, disfunção diastólica, fração de ejeção diminuída e insuficiência ventricular, insuficiência ventricular esquerda, insuficiência ventricular direita, e hipocinesia ventricular.

- ^d Exclui hemorragia gastrointestinal e hemorragia do SNC; estas reações adversas são notificadas, respetivamente, na classe das doenças gastrointestinais e na classe das doenças do sistema nervoso central.
- ^e Inclui erupção medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritrose, erupção cutânea exfoliativa, eritema generalizado, erupção cutânea genital, erupção cutânea pelo calor, milia, miliária, psoríase pustulosa, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesicular, descamação da pele, irritação cutânea, erupção tóxica da pele, urticária vesiculosa e erupção cutânea vasculítica.
- ^f No período de pós-comercialização, foram notificados casos individuais de Síndrome de Stevens-Johnson. Não foi possível determinar se estas reações adversas mucocutâneas estavam diretamente relacionadas com SPRYCEL ou com medicamentos concomitantes.
- ^g dor musculoesquelética reportada durante ou após descontinuação do tratamento
- ^h Frequência notificada como comum em estudos pediátricos.
- ⁱ Edema gravitacional, edema localizado, edema periférico.
- ^j Edema conjuntival, edema do olho, inchaço do olho, edema da pálpebra, face edematosa, edema do lábio, edema macular, edema da boca, edema da órbita, edema periorbital, tumefação da face.
- ^k Sobrecarga de volume de líquidos, retenção de líquidos, edema gastrointestinal, edema generalizado, inchaço periférico, edema, edema devido a doença cardíaca, efusão perinefrítica, efusão pós-procedimento, edema visceral.
- ^l Inchaço genital, edema no local de incisão, edema genital, edema peniano, inchaço peniano, edema escrotal, inchaço da pele, inchaço testicular, inchaço vulvovaginal.
- * Para detalhes adicionais, ver secção "Descrição de reações adversas selecionadas".

Descrição de reações adversas selecionadas

Mielossupressão

O tratamento com SPRYCEL está associado a anemia, neutropenia e trombocitopenia. Estas ocorrem precocemente e com maior frequência nos doentes com LMC em fase avançada ou LLA Ph+ do que com LMC em fase crónica (ver secção 4.4).

Hemorragia

Em doentes a tomar SPRYCEL foram notificadas reações adversas relacionadas com o fármaco, que variaram desde petéquias e epistaxe a hemorragias gastrointestinais de grau 3 ou 4 e hemorragias do SNC (ver secção 4.4).

Retenção de líquidos

As reações adversas diversas, tais como derrame pleural, ascite, edema pulmonar e efusão pericárdica com ou sem edema superficial, podem ser descritas coletivamente como "retenção de líquidos". No estudo de LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, após um acompanhamento mínimo de 60 meses, as reações adversas de retenção de líquidos relacionados com dasatinib incluíram derrame pleural (28%), edema superficial (14%), hipertensão pulmonar (5%), edema generalizado (4%) e efusão pericárdica (4%). Insuficiência cardíaca congestiva/afeção cardíaca e edema pulmonar foram notificados em < 2% dos doentes.

A taxa cumulativa de derrame pleural (todos os graus) relacionado com dasatinib ao longo do tempo foi de 10% aos 12 meses, 14% aos 24 meses, 19% aos 36 meses, 24% aos 48 meses e 28% aos 60 meses. Um total de 46 doentes tratados com dasatinib teve derrame pleural recorrente. Dezassete doentes tiveram 2 reações adversas em separado, 6 tiveram 3 reações adversas, 18 tiveram 4 e 8 reações adversas, e 5 tiveram > 8 episódios de derrame pleural.

A mediana de tempo para o primeiro derrame pleural de grau 1 ou 2 relacionado com dasatinib foi 114 semanas (intervalo: 4 a 299 semanas). Menos de 10% dos doentes com derrame pleural teve derrame pleural grave (grau 3 ou 4) relacionado com dasatinib. A mediana de tempo para a primeira ocorrência de derrame pleural relacionada com dasatinib de grau ≥ 3 foi 175 semanas (intervalo: 114 a 274 semanas). A mediana de duração de derrame pleural relacionado com dasatinib (todos os graus) foi 283 dias (≈ 40 semanas).

O derrame pleural foi habitualmente reversível e controlada pela interrupção do tratamento com SPRYCEL e utilização de diuréticos ou outras medidas de suporte adequadas (ver secções 4.2 e 4.4). Dos doentes a receber dasatinib com derrame pleural (n=73), 45 (62%) tiveram interrupção da dose e 30 (41%) tiveram redução da dose. Adicionalmente, 34 (47%) receberam diuréticos, 23 (32%) receberam corticosteroides e 20 (27%) receberam concomitantemente diuréticos e corticosteroides. Nove (12%) doentes foram sujeitos a toracocentese terapêutica.

Seis por cento dos doentes tratados com dasatinib interromperam o tratamento devido a reações adversas relacionadas com derrame pleural.

O derrame pleural não impediu a capacidade dos doentes obterem resposta. Dos doentes tratados com dasatinib com derrame pleural, 96% alcançaram a RCyC, 82% alcançaram a PRM, e 50% alcançaram a MR4.5, apesar da interrupção e dos ajustamentos de dose.

Ver a secção 4.4 para mais informação acerca de doentes com LMC em fase crónica e LMC em fase avançada ou LLA Ph+.

Foram notificados casos de quilotórax em doentes com derrame pleural. Alguns casos de quilotórax foram resolvidos com a descontinuação, interrupção ou redução da dose de dasatinib, mas a maioria dos casos também necessitou de tratamento adicional.

Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Tem sido notificada HAP (hipertensão arterial pulmonar pré-capilar confirmada por cateterização cardíaca direita) em associação ao tratamento com dasatinib. Nestes casos, foi notificada HAP após o início do tratamento com dasatinib, inclusive após mais de um ano de tratamento. Os doentes com HAP notificada durante o tratamento com dasatinib, frequentemente estavam a tomar medicamentos concomitantes ou tinham outras comorbilidades, para além da doença maligna subjacente. Nos doentes com HAP foi observada melhoria nos parâmetros hemodinâmicos e clínicos após a cessação da terapêutica com dasatinib.

Prolongamento do intervalo QT

No estudo de fase III em doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, um doente (< 1%) tratado com SPRYCEL teve um QTcF > 500 mseg após um acompanhamento mínimo de 12 meses (ver secção 4.4). Após um acompanhamento mínimo de 60 meses não foram notificados doentes adicionais com um QTcF > 500 mseg.

Em 5 estudos clínicos de fase II em doentes com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib, foram obtidos ECGs repetidos no início e durante o tratamento em pontos temporais pré-especificados e analisados centralmente para 865 doentes a receber 70 mg de SPRYCEL duas vezes por dia. O intervalo QT foi corrigido para a frequência cardíaca pelo método de Fridericia. Em todos os pontos temporais pós-dose no dia 8, as alterações médias no intervalo QTcF a partir do valor inicial foram de 4 - 6 mseg, com intervalos de confiança superiores a 95% < 7 mseg associados. Dos 2.182 doentes com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib que receberam SPRYCEL em estudos clínicos, 15 (1%) tiveram prolongamento QTc notificado como reação adversa. Vinte e um doentes (1%) tiveram um QTcF > 500 mseg (ver secção 4.4).

Reações adversas cardíacas

Os doentes com fatores de risco ou antecedentes de doença cardíaca devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas consistentes com afeção cardíaca e devem ser avaliados e tratados adequadamente (ver secção 4.4).

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B associada a ITC BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte (ver secção 4.4).

No estudo de fase III de otimização da dose em doentes com LMC em fase crónica com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib (duração mediana do tratamento de 30 meses), a incidência de derrame pleural e insuficiência cardíaca congestiva/afeção cardíaca foi inferior nos doentes tratados com 100 mg de SPRYCEL uma vez por dia do que nos tratados com 70 mg de SPRYCEL duas vezes por dia. A mielossupressão também foi notificada menos frequentemente no grupo de tratamento com 100 mg uma vez por dia (ver Alterações nos valores dos testes laboratoriais abaixo). A mediana de duração da terapêutica no grupo de tratamento com 100 mg uma vez por dia foi de 37 meses (intervalo 1-91 meses). As taxas cumulativas de reações adversas selecionadas que foram reportadas com a dose inicial recomendada de 100 mg uma vez por dia são mostradas no Quadro 6a

Quadro 6a: Reações adversas seleccionadas notificadas num estudo de fase III de otimização da dose (LMC em fase crónica intolerante ou resistente a imatinib)^a

	Acompanhamento mínimo de 2 anos		Acompanhamento mínimo de 5 anos		Acompanhamento mínimo de 7 anos	
	Todos os graus	Grau 3/4	Todos os graus	Grau 3/4	Todos os graus	Grau 3/4
Termo preferencial	Percentagem (%) de doentes					
Diarreia	27	2	28	2	28	2
Retenção de líquidos	34	4	42	6	48	7
Edema superficial	18	0	21	0	22	0
Derrame pleural	18	2	24	4	28	5
Edema generalizado	3	0	4	0	4	0
Efusão pericárdica	2	1	2	1	3	1
Hipertensão pulmonar	0	0	0	0	2	1
Hemorragia	11	1	11	1	12	1
Hemorragia gastrointestinal	2	1	2	1	2	1

^a Resultados de um estudo de Fase III de otimização de dose notificados na população com a dose inicial recomendada de 100 mg uma vez por dia (n=165)

No estudo de fase III de otimização da dose em doentes com LMC em fase avançada e LLA Ph+ a duração mediana do tratamento foi de 14 meses para a LMC em fase acelerada, 3 meses para a LMC blástica mieloide, 4 meses para a LMC blástica linfóide e 3 meses para LLA Ph+. As reações adversas seleccionadas que foram reportadas com a dose inicial recomendada de 140 mg uma vez por dia são mostradas no Quadro 6b. Um regime com uma dose de 70 mg duas vezes por dia foi também estudado. O regime terapêutico com 140 mg uma vez por dia mostrou um perfil de eficácia comparável ao de 70 mg duas vezes por dia, mas um perfil de segurança mais favorável.

Quadro 6b: Reações adversas seleccionadas notificadas num estudo de fase III de otimização da dose: LMC em fase avançada e LLA Ph+^a

Termo preferencial	140 mg uma vez por dia n = 304	
	Todos os graus	Grau 3/4
	Percentagem (%) de doentes	
Diarreia	28	3
Retenção de líquidos	33	7
Edema superficial	15	< 1
Derrame pleural	20	6
Edema generalizado	2	0
Insuficiência cardíaca congestiva /afeção cardíaca ^b	1	0
Efusão pericárdica	2	1
Edema pulmonar	1	1
Hemorragia	23	8
Hemorragia gastrointestinal	8	6

^a Resultados de estudo de fase III de otimização da dose com a dose inicial recomendada de 140 mg uma vez por dia (n=304) na população no final dos 2 anos de acompanhamento.

^b Inclui disfunção ventricular, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, cardiomiopatia congestiva, disfunção diastólica, fração de ejeção diminuída e insuficiência ventricular.

Além disso, houve dois estudos num total de 161 doentes pediátricos com LLA Ph+ em que SPRYCEL foi administrado em associação com quimioterapia. No estudo principal, 106 doentes pediátricos receberam SPRYCEL em associação com quimioterapia num regime posológico contínuo. No estudo de suporte, de 55 doentes pediátricos, 35 receberam SPRYCEL em associação com quimioterapia num regime posológico descontínuo (duas semanas após o tratamento, seguido de uma a

duas semanas de descanso) e 20 receberam SPRYCEL em associação com quimioterapia num regime posológico contínuo. Entre os 126 doentes pediátricos com LLA Ph+ tratados com SPRYCEL num regime posológico contínuo, a duração mediana da terapêutica foi de 23,6 meses (intervalo de 1,4 a 33 meses).

Dos 126 doentes pediátricos com LLA Ph+ em regime posológico contínuo, 2 (1,6%) apresentaram reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento. As reações adversas notificadas nestes dois estudos pediátricos com uma frequência $\geq 10\%$ em doentes num regime posológico contínuo são mostradas no Quadro 7. É importante ressaltar que o derrame pleural foi notificado em 7 (5,6%) doentes nesse grupo e, portanto, não está incluído no quadro.

Quadro 7: Reações adversas notificadas em $\geq 10\%$ dos doentes pediátricos com LLA Ph+ tratados com SPRYCEL num regime posológico contínuo em associação com quimioterapia (N = 126)^a

Reação adversa	Percentagem (%) de doentes	
	Todos os graus	Grau 3/4
neutropenia febril	27,0	26,2
Náuseas	20,6	5,6
Vómitos	20,6	4,8
Dor abdominal	14,3	3,2
Diarreia	12,7	4,8
Pirexia	12,7	5,6
Cefaleias	11,1	4,8
Diminuição do apetite	10,3	4,8
Fadiga	10,3	0

^a No estudo principal, entre um total de 106 doentes, 24 doentes receberam o pó para suspensão oral pelo menos uma vez, 8 dos quais receberam exclusivamente a formulação pó para suspensão oral.

Alterações nos valores dos testes laboratoriais

Hematologia

No estudo de fase III de LMC em fase crónica recentemente diagnosticada foram notificadas as seguintes alterações laboratoriais de grau 3 ou 4 nos doentes a tomar SPRYCEL, após um acompanhamento mínimo de 12 meses: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%) e anemia (10%). Após um acompanhamento mínimo de 60 meses, as taxas cumulativas de neutropenia, trombocitopenia e anemia foram 29%, 22% e 13%, respetivamente.

Nos doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada tratados com SPRYCEL que tiveram mielossupressão de grau 3 ou 4, a recuperação geralmente ocorreu após breves interrupções da dose e/ou reduções, e em 1,6% dos doentes houve interrupção permanente do tratamento após 12 meses de acompanhamento mínimo. As taxas cumulativas de interrupção permanente devidas a mielossupressão de grau 3 ou 4 foram 2,3% ao fim de um mínimo de 60 meses de acompanhamento.

Nos doentes com LMC com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib, as citopenias (trombocitopenia, neutropenia e anemia) foram um achado consistente. No entanto, a ocorrência de citopenias foi também claramente dependente da fase da doença. No Quadro 8 apresenta-se a frequência de alterações hematológicas de grau 3 e 4.

Quadro 8: Alterações hematológicas grau CTC 3/ 4 nos estudos clínicos em doentes com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib ^a

	Fase crónica (n= 165) ^b	Fase acelerada (n= 157) ^c	Fase blástica mielóide (n= 74) ^c	Fase blástica linfóide e LLA Ph+ (n= 168) ^c
Percentagem (%) de doentes				
Parâmetros hematológicos				
Neutropenia	36	58	77	76
Trombocitopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

^a Resultados de estudo de fase III de otimização da dose aos 2 anos de acompanhamento

^b Resultados do estudo CA180-034 com a dose inicial recomendada de 100 mg uma vez por dia.

^c Resultados do estudo CA180-035 com a dose inicial recomendada de 140 mg uma vez por dia.

Graus CTC: neutropenia (Grau 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, Grau 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenia (Grau 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, Grau 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemia (hemoglobina Grau 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, Grau 4 < 65 g/l).

As citopenias cumulativas de grau 3 ou 4 em doentes tratados com 100 mg uma vez ao dia foram semelhantes nos anos 2 e 5, incluindo: neutropenia (35% vs. 36%), trombocitopenia 23% vs. 24%) e anemia (13% vs. 13%).

Em doentes que tiveram mielossupressão de grau 3 ou 4, a recuperação geralmente ocorreu após breves interrupções da dose e/ou redução da dose e a interrupção permanente do tratamento ocorreu em 5% dos doentes. A maioria dos doentes continuou o tratamento sem evidência adicional de mielossupressão.

Bioquímica

No estudo de LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, foram notificadas hipofosfatemia de grau 3 ou 4 em 4% dos doentes tratados com SPRYCEL e, em $\leq 1\%$ dos doentes, elevações de grau 3 ou 4 das transaminases, creatinina e bilirrubina, após um acompanhamento mínimo de 12 meses. Ao fim de 60 meses de acompanhamento mínimo, as taxas cumulativas de hipofosfatemia de grau 3 ou 4 foram 7%, elevações de grau 3 ou 4 da creatinina e bilirrubina foram 1% e elevações de grau 3 ou 4 das transaminases permaneceram 1%. Não houve interrupções da terapia com SPRYCEL devido a estes parâmetros bioquímicos laboratoriais.

2 anos de acompanhamento

Foram notificados aumentos nas transaminases ou bilirrubina de grau 3 ou 4 em 1% dos doentes com LMC em fase crónica (resistentes ou intolerantes a imatinib), mas os aumentos foram notificados com frequência aumentada em 1 a 7% dos doentes com fase avançada da LMC e LLA Ph+. Geralmente foi controlada com a redução ou interrupção da dose. No estudo de fase III de otimização da dose na LMC em fase crónica, foram notificados aumentos nas transaminases ou bilirrubina de grau 3 ou 4 em $\leq 1\%$ dos doentes com incidência baixa similar nos quatro grupos de tratamento. No estudo de fase III de otimização da dose na fase avançada da LMC e LLA Ph+, foram notificados aumentos nas transaminases ou bilirrubina de grau 3 ou 4 em 1% a 5% dos doentes em todos os grupos de tratamento.

Aproximadamente 5% dos doentes tratados com SPRYCEL que tinham níveis basais normais tiveram hipocalcemia transitória grau 3 ou 4 em alguma altura do decurso do estudo. Em geral não houve associação da diminuição do cálcio com os sintomas clínicos. Os doentes a desenvolver hipocalcemia de grau 3 ou 4 frequentemente recuperaram com suplementos de cálcio orais. Foram notificados hipocalcemia de grau 3 ou 4, hipocaliemia e hipofosfatemia em doentes em todas as fases de LMC, mas foram notificados com frequência aumentada em doentes com LMC em fase blástica mieloide ou linfóide e LLA Ph+. Foram notificadas elevações da creatinina de grau 3 ou 4 em $< 1\%$ dos doentes com LMC em fase crónica e foram notificadas com uma frequência aumentada de 1 a 4% dos doentes com LMC em fase avançada.

População pediátrica

O perfil de segurança de SPRYCEL administrado como terapêutica de agente único em doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica foi comparável ao perfil de segurança em adultos. O perfil de segurança de SPRYCEL administrado em associação com quimioterapia em doentes pediátricos com LLA Ph+ foi consistente com o perfil de segurança conhecido de SPRYCEL em adultos e os efeitos esperados da quimioterapia, com exceção de uma menor taxa de efusão pleural nos doentes pediátricos em comparação com adultos.

Nos estudos pediátricos de LMC, as taxas das alterações laboratoriais foram consistentes com o perfil conhecido para parâmetros laboratoriais em adultos.

Nos estudos pediátricos de LLA, as taxas das alterações laboratoriais foram consistentes com o perfil conhecido para parâmetros laboratoriais em adultos, dentro do contexto de um doente com leucemia aguda recebendo um regime de quimioterapia de base.

População especial

Apesar do perfil de segurança de SPRYCEL em idosos ser similar ao da população mais jovem, é mais provável que os doentes com idade igual ou superior a 65 anos tenham reações adversas comuns tais como fadiga, derrame pleural, dispneia, tosse, hemorragia gastrointestinal baixa e alterações do apetite e é mais provável que tenham reações adversas menos frequentemente reportadas como distensão abdominal, tonturas, efusão pericárdica, insuficiência cardíaca congestiva e diminuição do peso, e devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A experiência com a sobredosagem de SPRYCEL em estudos clínicos é limitada a casos isolados. A sobredosagem mais elevada com 280 mg por dia durante uma semana foi verificada em dois doentes, tendo ambos desenvolvido uma diminuição significativa na contagem plaquetária. Uma vez que dasatinib está associado a mielossupressão de grau 3 ou 4 (ver secção 4.4), os doentes que ingerirem mais do que a dose recomendada devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a mielossupressão e deve ser instituído tratamento de suporte adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EA02

Farmacodinâmica

Dasatinib inibe a atividade da cinase BCR-ABL e cinases da família SRC juntamente com um número de outras cinases oncogénicas selecionadas, incluindo c-KIT, cinases do recetor da efrina (EPH) e recetor PDGFR β . Dasatinib é um inibidor potente subnanomolar da cinase BCR-ABL com atividade na concentração de 0,6-0,8 nM. Liga-se tanto à conformação inativa como ativa da enzima BCR-ABL.

Mecanismo de ação

In vitro, dasatinib é ativo nas linhagens celulares leucémicas representando as variantes da doença sensíveis e resistentes a imatinib. Estes estudos não clínicos mostram que dasatinib pode superar a resistência a imatinib resultante da sobre-expressão da BCR-ABL, mutações no domínio da cinase BCR-ABL, ativação de vias de sinalização alternativas envolvendo a família de cinases SRC (LYN, HCK), e sobre-expressão do gene de resistência a vários fármacos. Adicionalmente, dasatinib inibe a família de cinases SRC em concentrações subnanomolares.

In vivo, em experiências separadas usando modelos murinos de LMC, dasatinib preveniu a progressão de LMC crónica para a fase blástica e prolongou a sobrevivência dos ratinhos com crescimento de linhagens celulares derivadas de doentes com LMC, em vários locais, incluindo o sistema nervoso central.

Eficácia e segurança clínicas

No estudo de fase I foram observadas respostas hematológicas e citogenéticas em todas as fases da LMC e na LLA Ph+ nos primeiros 84 doentes tratados e seguidos até 27 meses. As respostas foram duráveis em todas as fases de LMC e LLA Ph+.

Foram realizados quatro estudos clínicos de fase II de braço único, não controlados, sem ocultação, para determinar a segurança e eficácia de dasatinib em doentes com LMC em fase crónica, acelerada ou blástica mieloide, que fossem resistentes ou intolerantes a imatinib. Foi conduzido um estudo aleatorizado não-comparativo em doentes em fase crónica, com insucesso ao tratamento inicial com 400 ou 600 mg de imatinib. A dose inicial de dasatinib foi de 70 mg duas vezes por dia. Foram permitidas modificações da dose para aumentar a atividade ou gerir a toxicidade (ver secção 4.2). Foram realizados dois estudos de fase III aleatorizados, sem ocultação, para avaliar a eficácia de dasatinib administrado uma vez por dia em comparação com dasatinib administrado duas vezes por dia. Adicionalmente, foi realizado um estudo de fase III aleatorizado, sem ocultação, comparativo, em doentes adultos com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada.

A eficácia de dasatinib baseia-se nas taxas de respostas hematológicas e citogenéticas.

A duração da resposta e as sobrevidas estimadas fornecem a evidência adicional de benefício clínico de dasatinib.

Foi avaliado um total de 2.712 doentes em estudos clínicos; destes 23% tinham ≥ 65 anos de idade e 5% tinham ≥ 75 anos de idade.

LMC em fase crónica - recentemente diagnosticada

Foi realizado um estudo internacional de fase III aleatorizado, multicêntrico, sem ocultação, comparativo, em doentes adultos com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada. Os doentes foram aleatorizados para receber 100 mg de SPRYCEL uma vez por dia ou 400 mg de imatinib uma vez por dia. O objetivo principal foi a taxa de resposta citogenética completa confirmada (RCyCc) em 12 meses. Os objetivos secundários incluíram tempo com RCyCc (medida de duração da resposta), tempo para RCyCc, taxa da principal resposta molecular (PRM), tempo para PRM, sobrevida sem progressão da doença e sobrevida global. Outros resultados relevantes de eficácia incluíram taxas de RCyC e de resposta molecular completa (RMC). O estudo está a decorrer.

Foi aleatorizado um total de 519 doentes para um grupo de tratamento: 259 para SPRYCEL e 260 para imatinib. As características no início foram bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento relativamente à idade (idade mediana foi de 46 anos para o grupo de SPRYCEL e de 49 anos para o grupo de imatinib com 10% e 11%, respetivamente, dos doentes com idade igual ou superior a 65 anos), sexo (44% e 37% de mulheres, respetivamente) e raça (51% e 55% de caucasianos, respetivamente; 42% e 37% de asiáticos, respetivamente). No início, a distribuição das pontuações de Hasford foi similar nos grupos de tratamento de SPRYCEL e de imatinib (risco baixo: 33% e 34%, respetivamente; risco intermédio: 48% e 47%, respetivamente; risco elevado: 19% e 19%, respetivamente).

Com um mínimo de 12 meses de acompanhamento, 85% dos doentes aleatorizados para o grupo de SPRYCEL e 81% dos doentes aleatorizados para o grupo de imatinib ainda estavam a receber o tratamento em primeira linha. A interrupção em 12 meses devido à progressão da doença ocorreu em 3% dos doentes tratados com SPRYCEL e 5% dos doentes tratados com imatinib.

Com um mínimo de 60 meses de acompanhamento, 60% dos doentes aleatorizados para o grupo de SPRYCEL e 63% dos doentes aleatorizados para o grupo de imatinib ainda estavam a receber o tratamento em primeira linha. A interrupção em 60 meses devido à progressão da doença ocorreu em 11% dos doentes tratados com SPRYCEL e 14% dos doentes tratados com imatinib.

Os resultados de eficácia estão apresentados no Quadro 9. Nos primeiros 12 meses de tratamento uma maior proporção estatisticamente significativa de doentes no grupo de SPRYCEL atingiu RCyCc em comparação com os doentes no grupo de imatinib. A eficácia de SPRYCEL foi consistentemente demonstrada entre os vários subgrupos, incluindo idade, sexo, e pontuação de Hasford no início.

Quadro 9: Resultados de eficácia de um estudo de fase III em doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	valor de p
Taxa de resposta (95% IC)			
Resposta citogenética em 12 meses			
RCyCc ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
RCyC ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
em 24 meses			
RCyCc ^a	80,3%	74,2%	—
RCyC ^b	87,3%	82,3%	—
Em 36 meses			
RCyCc ^a	82,6%	77,3%	—
RCyC ^b	88,0%	83,5%	—
Em 48 meses			
RCyCc ^a	82,6%	78,5%	—
RCyC ^b	87,6%	83,8%	—
Em 60 meses			
RCyCc ^a	83,0%	78,5%	—
RCyC ^b	88,0%	83,8%	—
Principal resposta molecular^c			
12 meses	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 meses	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 meses	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 meses	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 meses	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Taxa de risco (Hazard Ratio, HR)			
em 12 meses (99,99% IC)			
Tempo para RCyCc	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Tempo para PRM	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Duração da RCyCc	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
em 24 meses (95% IC)			
Tempo para RCyCc	1,49 (1,22-1,82)		—
Tempo para PRM	1,69 (1,34-2,12)		—
Duração da RCyCc	0,77 (0,55-1,10)		—
Em 36 meses (95% IC)			
Tempo para RCyCc	1,48 (1,22-1,80)		—
Tempo para PRM	1,59 (1,28-1,99)		—
Duração da RCyCc	0,77 (0,53-1,11)		—
Em 48 meses (95% IC)			
Tempo para RCyCc	1,45 (1,20-1,77)		—
Tempo para PRM	1,55 (1,26-1,91)		—
Duração da RCyCc	0,81 (0,56-1,17)		—
Em 60 meses (95% IC)			
Tempo para RCyCc	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Tempo para PRM	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Duração da RCyCc	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Resposta citogenética completa confirmada (RCyCc) é definida como uma resposta observada em duas ocasiões consecutivas (com, pelo menos, 28 dias de intervalo).

^b Resposta citogenética completa (RCyC) é baseada numa única avaliação citogenética da medula óssea.

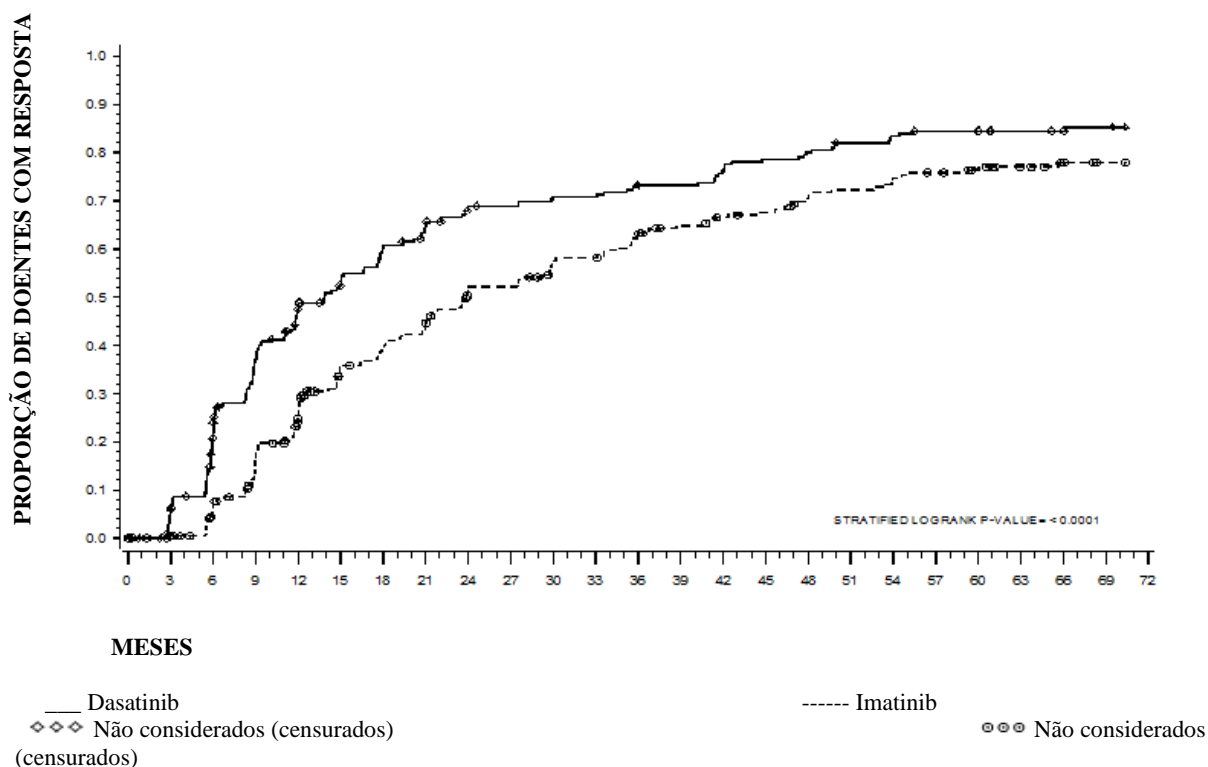
^c Principal resposta molecular (em qualquer tempo) foi definida como as taxas BCR-ABL ≤ 0,1% por RQ-PCR em amostras do sangue periférico padronizadas para escala internacional. Estas são taxas cumulativas que representam o acompanhamento mínimo para o período de tempo especificado.

*Ajustado para pontuação de Hasford e indica significado estatístico num nível de confiança pré-definido.
IC = intervalo de confiança

Após 60 meses de acompanhamento, nos doentes com uma RCyC confirmada o tempo mediano para RCyCc foi de 3,1 meses no grupo de SPRYCEL e de 5,8 meses no grupo de imatinib. Após 60 meses de acompanhamento, nos doentes com uma PRM o tempo mediano para PRM foi de 9,3 meses no grupo de SPRYCEL e de 15,0 meses no grupo de imatinib. Estes resultados são consistentes com os observados aos 12, 24 e 36 meses.

O tempo para PRM é demonstrado graficamente na Figura 1. O tempo para PRM foi consistentemente mais curto nos doentes tratados com dasatinib do que nos doentes tratados com imatinib.

Figura 1: estimativa de Kaplan-Meier do tempo para principal resposta molecular (PRM)

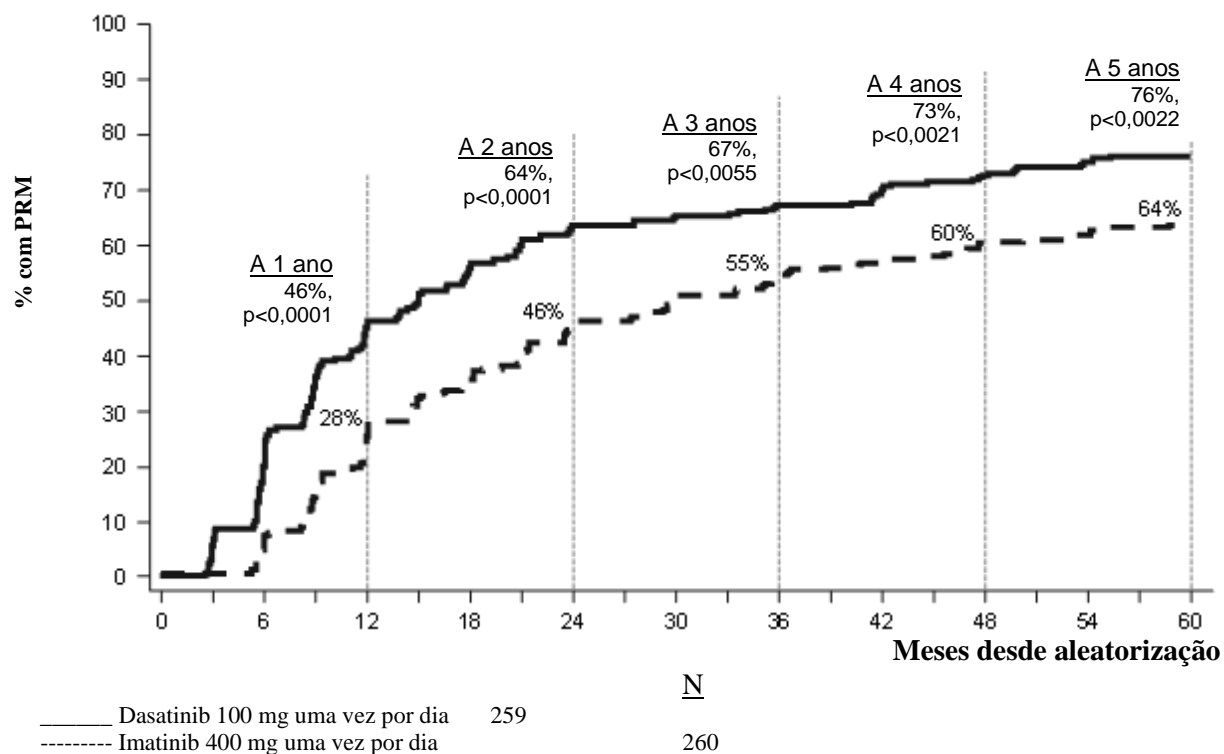


GRUPO	# COM RESPOSTA/ # ALEATORIZADOS	TAXA DE RISCO (IC 95%)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib em relação a imatinib		1.54 (1.25 - 1.89)

As taxas de RCyCc nos grupos de tratamento de SPRYCEL e de imatinib, respetivamente, em 3 meses (54% e 30%), 6 meses (70% e 56%), 9 meses (75% e 63%), 24 meses (80% e 74%), 36 meses (83% e 77%), 48 meses (83% e 79%) e 60 meses (83% e 79%) foram consistentes com o objetivo primário. As taxas de PRM nos grupos de tratamento de SPRYCEL e de imatinib, respetivamente, em 3 meses (8% e 0,4%), 6 meses (27% e 8%), 9 meses (39% e 18%), 12 meses (46% e 28%), 24 meses (64% e 46%), 36 meses (67% e 55%), 48 meses (73% e 60%) e 60 meses (76% e 64%) foram também consistentes com o objetivo principal.

As taxas de PRM por tempo específico são mostradas graficamente na Figura 2. As taxas de PRM foram consistentemente mais altas nos doentes tratados com dasatinib do que nos doentes tratados com imatinib.

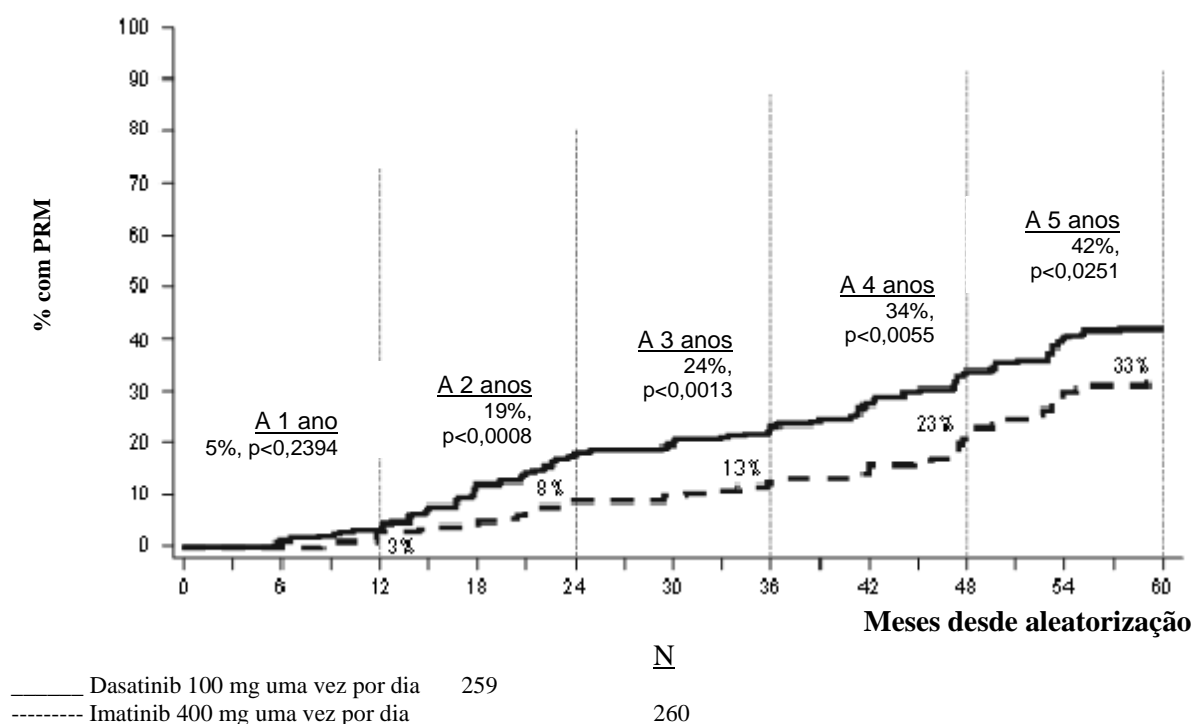
Figura 2: Taxas de PRM ao longo do tempo- todos os doentes aleatorizados num estudo de fase III em doentes diagnosticados recentemente com LMC em fase crónica



A proporção de doentes que atingiu taxa de BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (redução 4-log) em qualquer altura foi superior no grupo de SPRYCEL em comparação com o grupo de imatinib (54,1% versus 45%). A proporção de doentes que atingiu taxa de BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (redução 4,5-log) em qualquer altura foi superior no grupo de SPRYCEL em comparação com o grupo de imatinib (44% versus 34%).

As taxas de MR4.5 ao longo do tempo são mostrados graficamente na Figura 3. As taxas de MR4.5 foram consistentemente mais altas nos doentes tratados com dasatinib do que nos doentes tratados com imatinib.

Figura 3: Taxas de PRM ao longo do tempo- todos os doentes aleatorizados num estudo de fase III em doentes diagnosticados recentemente com LMC em fase crónica



A taxa de PRM em qualquer altura e em cada grupo de risco determinada pela pontuação de Hasford foi superior no grupo de SPRYCEL em comparação com o grupo de imatinib (risco baixo: 90% e 69%; risco intermédio: 71% e 65%; risco elevado: 67% e 54%, respetivamente).

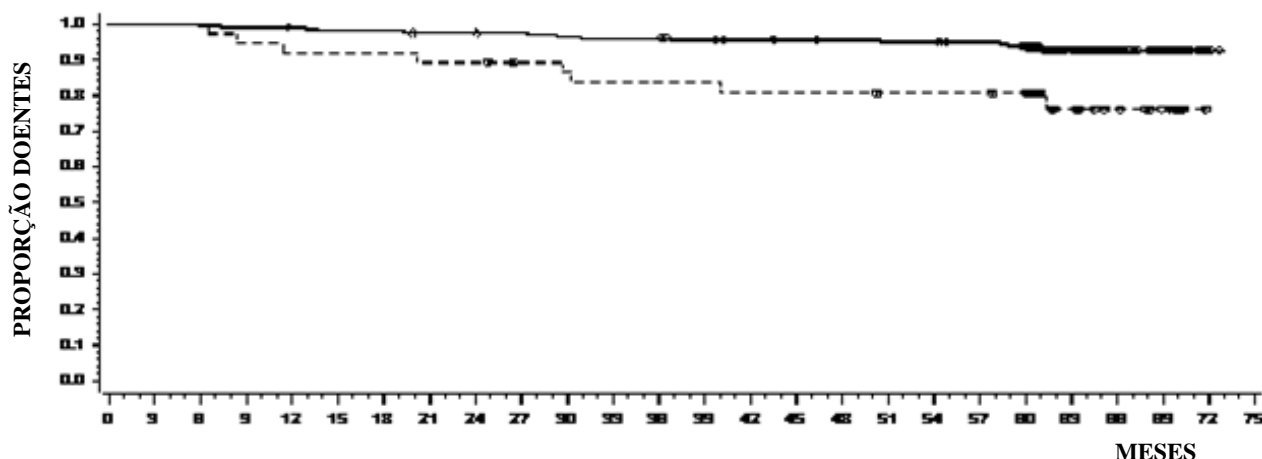
Numa análise adicional, mais doentes tratados com dasatinib (84%) atingiram uma resposta molecular precoce (definida por níveis BCR-ABL $\leq 10\%$ aos 3 meses) em comparação com doentes tratados com imatinib (64%). Os doentes que atingiram uma resposta molecular precoce tiveram um risco mais baixo de transformação, uma taxa mais elevada de sobrevida sem progressão da doença (SSP) e uma taxa mais elevada de sobrevida global (SG), como mostrado no Quadro 10.

Quadro 10: Doentes tratados com dasatinib com BCR-ABL $\leq 10\%$ e $> 10\%$ aos 3 meses

Dasatinib N = 235	Doentes com BCR-ABL $\leq 10\%$ aos 3 meses	Doentes com BCR-ABL $> 10\%$ aos 3 meses
Número de doentes (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformação aos 60 meses, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Taxa de SSP aos 60 meses (95% IC)	92,0% (89,6; 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Taxa de SG aos 60 meses (95% IC)	93,8% (89,3; 96,4)	80,6% (63,5; 90,2)

As taxas de SG por tempo específico são mostradas graficamente na Figura 4. As taxas de SG foram consistentemente mais altas nos doentes tratados com dasatinib que atingiram BCR-ABL $\leq 10\%$ aos 3 meses do que nos doentes que não a atingiram.

Figura 4: Gráfico para a sobrevida global para dasatinib por BCR-ABL ($\leq 10\%$ ou $>10\%$) aos 3 meses num estudo de fase III em doentes diagnosticados recentemente com LMC em fase crónica



Doentes em risco

$\leq 10\%$	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

— $\leq 10\%$
 ◆◆◆ Não considerados (censurados)
 (censurados)

----- $>10\%$
 ○○○ Não considerados

GRUPO	# MORTES / # Doentes	MEDIANA (95% CI)	TAXA DE RISCO (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	
$>10\%$	8/37	.(. - .)	
			0,29 (0,12 - 0,69)

A progressão da doença foi definida como o aumento de glóbulos brancos apesar de um controlo terapêutico adequado, perda de RHC, RCy ou RCyC parcial, progressão para fase acelerada ou blástica, ou morte. A sobrevida sem progressão da doença estimada aos 60 meses foi de 88,9% (IC: 84% - 92,4%) para ambos os grupos de tratamento de dasatinib e imatinib. Aos 60 meses, a transformação para a fase acelerada ou blástica ocorreu em menos doentes tratados com dasatinib ($n=8$; 3%) em comparação com os doentes tratados com imatinib ($n=15$; 5,8%). As taxas de sobrevida estimadas aos 60 meses para os doentes tratados com dasatinib e com imatinib foram de 90,9% (IC: 86,6% - 93,8%) e de 89,6% (IC: 85,2% - 92,8%), respetivamente. Não houve diferença na SG (TR 1,01, 95% IC: 0,58-1,73, $p=0,9800$) e SSP (TR 1,00, 95% IC: 0,58-1,72, $p=0,9998$) entre dasatinib e imatinib.

Foi efetuada a sequenciação BCR-ABL com as amostras de sangue disponíveis de doentes que notificaram progressão da doença ou interrupção do tratamento com dasatinib ou imatinib. Foram observados em ambos os braços de tratamento taxas de mutação semelhantes. Nos doentes que receberam tratamento com dasatinib, as mutações detetadas foram T315I, F317I/L e V299L. Foi verificado um espetro de mutação diferente no braço de tratamento com imatinib. De acordo com os dados *in vitro*, dasatinib não parece ser ativo contra a mutação T315I.

LMC em fase crónica - Resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib

Foram realizados dois estudos clínicos em doentes resistentes ou intolerantes a imatinib; nestes estudos clínicos, o objetivo principal de eficácia foi a Resposta Citogenética Maior (RCyM).

Estudo 1

Foi realizado um estudo multicêntrico, sem ocultação, aleatorizado, não-comparativo em doentes que tiveram falência ao tratamento inicial com 400 ou 600 mg de imatinib. Os doentes foram aleatorizados (2:1) para dasatinib (70 mg duas vezes por dia) ou imatinib (400 mg duas vezes por dia). Foi permitida a passagem para o braço de tratamento alternativo no caso dos doentes que evidenciassem progressão

da doença ou intolerância que não pudesse ser controlada pela modificação da dose. O objetivo principal foi a MCyR às 12 semanas. Estão disponíveis os resultados para 150 doentes: 101 foram aleatorizados para dasatinib e 49 para imatinib (todos resistentes a imatinib). O tempo mediano desde o diagnóstico até a aleatorização foi de 64 meses no grupo do dasatinib e de 52 meses no grupo de imatinib. Todos os doentes foram extensivamente pré-tratados. Foi atingida resposta hematológica completa (RHC) prévia a imatinib em 93% do total de doentes. Foi atingida RCyM prévia a imatinib em 28% e 29% dos doentes nos braços de dasatinib e de imatinib, respetivamente.

A duração mediana do tratamento foi de 23 meses para dasatinib (com 44% dos doentes tratados durante > 24 meses até ao momento) e 3 meses para imatinib (com 10% dos doentes tratados durante > 24 meses até ao momento). Noventa e três por cento dos doentes no braço de dasatinib e 82% dos doentes no braço de imatinib atingiram RHC prévia ao cruzamento.

Aos 3 meses, a RCyM ocorreu mais frequentemente no braço de dasatinib (36%) do que no braço de imatinib (29%). Notavelmente, 22% dos doentes apresentaram resposta citogenética completa (RCyC) no braço com dasatinib, enquanto apenas 8% atingiram RCyC no braço com imatinib. Com tratamento mais prolongado e acompanhamento (mediana de 24 meses), atingiu-se a RCyM em 53% dos doentes tratados com dasatinib (RCyC em 44% dos doentes) e em 33% dos doentes tratados com imatinib (RCyC em 18% dos doentes) antes do cruzamento. Entre os doentes que tinham recebido 400 mg de imatinib antes da entrada no estudo, a RCyM foi atingida em 61% dos doentes no braço de dasatinib e em 50% dos doentes no braço de imatinib.

Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, a proporção de doentes que mantiveram RCyM durante um ano foi de 92% (IC 95% [85%-100%]) para dasatinib (97% RCyC, IC 95% [92%-100%]) e de 74% (IC 95% [49%-100%]) para imatinib (100% RCyC). A proporção de doentes que mantiveram RCyM durante 18 meses foi 90% (IC 95% [82%-98%]) para dasatinib (94% RCyC, IC 95% [87%-100%]) e 74% para imatinib (IC 95% [49%-100%]) (100% RCyC).

Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, a proporção de doentes que obtiveram sobrevida sem progressão da doença (SSP) durante um ano foi de 91% (IC 95% [85%-97%]) para dasatinib e de 73% para imatinib (IC 95% [54%-91%]). A proporção de doentes que tiveram SSP aos dois anos foi 86% (IC 95% [78%-93%]) para dasatinib e 65% para imatinib (IC 95% [43%-87%]).

Um total de 43% de doentes no braço de dasatinib e 82% no braço de imatinib tiveram falência terapêutica definida como progressão da doença ou cruzamento para outro tratamento (falta de resposta, intolerância ao medicamento em estudo, etc).

A taxa da principal resposta molecular antes do cruzamento (definida como BCR-ABL/control transcripts $\leq 0,1\%$ pelo RQ-PCR em amostras do sangue periférico) foi 29% para dasatinib e 12% para imatinib.

Estudo 2

Foi realizado um estudo multicêntrico, sem ocultação, de braço único, em doentes resistentes ou intolerantes a imatinib (i.e. doentes que apresentaram toxicidade significativa durante o tratamento com imatinib que impediu a continuação do tratamento).

Um total de 387 doentes recebeu 70 mg de dasatinib duas vezes por dia (288 doentes resistentes e 99 doentes intolerantes). O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início do tratamento foi de 61 meses. A maioria dos doentes (53%) tinha recebido tratamento prévio com imatinib durante mais de 3 anos. A maioria dos doentes resistentes (72%) tinham recebido > 600 mg de imatinib. Para além de imatinib, 35% dos doentes tinham previamente recebido quimioterapia citotóxica, 65% tinham previamente recebido interferão e 10% tinham previamente recebido um transplante de células germinais. Trinta e oito por cento dos doentes tinham mutações basais conhecidas por conferir resistência a imatinib. A duração mediana do tratamento com dasatinib foi de 24 meses com 51% dos doentes tratados por > 24 meses até ao momento. Os resultados de eficácia estão descritos no Quadro 11. A RCyM foi atingida em 55% dos doentes resistentes a imatinib e em 82% dos doentes intolerantes a imatinib. Com um mínimo de 24 meses de acompanhamento, 21 dos 240 doentes que tinham atingido RCyM tinham progressão e a duração mediana da RCyM não tinha sido atingida.

Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, 95% dos doentes (IC 95% [92%-98%]) mantiveram RCyM durante um ano e 88% dos doentes (IC 95% [83%-93%]) mantiveram RCyM durante 2 anos. A proporção de doentes que mantiveram RCyC durante 1 ano foi de 97% (IC 95% [94%-99%]) e durante 2 anos foi 90% (IC 95% [86%-95%]). Quarenta e dois por cento dos doentes resistentes a imatinib sem RCyM anterior a imatinib (n= 188) atingiu uma RCyM com dasatinib.

Houve 45 mutações BCR-ABL diferentes em 38% dos doentes envolvidos neste estudo. A resposta hematológica completa ou RCyM foi atingida em doentes com uma variedade de mutações BCR-ABL associadas com resistência a imatinib exceto T3151. As taxas de RCyM aos 2 anos foram semelhantes se os doentes tivessem qualquer mutação BCR-ABL basal, mutação loop-P, ou sem mutação (63%, 61% e 62%, respetivamente).

Entre os doentes resistentes a imatinib, a sobrevida sem progressão da doença estimada foi 88% (IC 95% [84%-92%]) ao fim de 1 ano e 75% (IC 95% [69%-81%]) ao fim de 2 anos. Entre os doentes intolerantes a imatinib, a sobrevida sem progressão da doença estimada foi 98% (IC 95% [95%-100%]) ao fim de 1 ano e 94% (IC 95% [88%-99%]) ao fim de 2 anos.

A taxa da principal resposta molecular aos 24 meses foi 45% (35% nos doentes resistentes a imatinib e 74% nos doentes intolerantes a imatinib).

LMC em fase acelerada

Foi realizado um estudo multicêntrico de braço único, sem ocultação, em doentes intolerantes ou resistentes a imatinib. Um total de 174 doentes receberam 70 mg de dasatinib duas vezes por dia (161 resistentes e 13 intolerantes a imatinib). O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início do tratamento foi de 82 meses. A duração mediana do tratamento com dasatinib foi de 14 meses com 31% dos doentes tratados por > 24 meses até ao momento. A taxa da principal resposta molecular (avaliada em 41 doentes com uma RCyC) foi 46% aos 24 meses. Os resultados adicionais de eficácia estão descritos no Quadro 11.

LMC em fase blástica mieloide

Foi realizado um estudo multicêntrico de braço único, sem ocultação, em doentes intolerantes ou resistentes a imatinib. Um total de 109 doentes receberam 70 mg de dasatinib duas vezes por dia (99 resistentes e 10 intolerantes a imatinib). O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início do tratamento foi de 48 meses. A duração mediana do tratamento com dasatinib foi de 3,5 meses com 12% dos doentes tratados por > 24 meses até ao momento. A taxa da principal resposta molecular (avaliada em 19 doentes com uma RCyC) foi 68% aos 24 meses. Os resultados adicionais de eficácia estão descritos no Quadro 11.

LMC em fase blástica linfoide e LLA Ph+

Foi realizado um estudo multicêntrico de braço único, sem ocultação, em doentes com LMC em fase blástica linfoide ou LLA Ph+ resistentes ou intolerantes à terapêutica prévia com imatinib. Um total de 48 doentes com LMC blástica linfoide receberam 70 mg de dasatinib duas vezes por dia (42 resistentes e 6 intolerantes a imatinib). O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início do tratamento foi de 28 meses. A duração mediana do tratamento com dasatinib foi de 3 meses com 2% tratados por > 24 meses até ao momento. A taxa da principal resposta molecular (todos os 22 doentes tratados com uma RCyC) foi 50% aos 24 meses. Adicionalmente, 46 doentes com LLA Ph+ receberam 70 mg de dasatinib duas vezes por dia (44 resistentes e 2 intolerantes a imatinib). O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início do tratamento foi de 18 meses. A duração mediana do tratamento com dasatinib foi de 3 meses com 7% dos doentes tratados por > 24 meses até ao momento. A taxa da principal resposta molecular (todos os 25 doentes tratados com uma RCyC) foi 52% aos 24 meses. Resultados adicionais de eficácia estão descritos no Quadro 11. De realçar, as principais respostas hematológicas (MaHR) foram obtidas rapidamente (a maioria nos 35 dias após a primeira administração de dasatinib para os doentes com LMC blástica linfoide, e em 55 dias para os doentes com LLA Ph+).

Quadro 11: Eficácia de SPRYCEL nos estudos clínicos de fase II em braço único^a

	Crónica (n= 387)	Acelerada (n= 174)	Blástica mieloide (n= 109)	Blástica linfoide (n= 48)	LLA Ph+ (n= 46)
Taxa de resposta hematológica^b (%)					
MaHR (95% IC)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
RHC (95% IC)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% IC)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Duração da MaHR (%; estimativa Kaplan-Meier)					
1 ano	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 anos	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Resposta citogenética^c (%)					
MCyR (95% IC)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% IC)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Sobrevida (%; estimativas Kaplan-Meier)					
Sem progressão					
1 ano	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 anos	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Global					
1 ano	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 anos	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Os dados descritos nesta tabela são de estudos que utilizaram uma dose inicial de 70 mg duas vezes por dia. Ver secção 4.2 para a dose inicial recomendada.

^a Os números em bold são os valores dos resultados principais.

^b Critérios de resposta hematológica (todas as respostas confirmadas após 4 semanas): Principal resposta hematológica: (MaHR) = resposta hematológica completa (RHC), sem evidência de leucemia (NEL).

RHC (LMC crónica): Glóbulos brancos (WBC) ≤ ULN estabelecido, plaquetas < 450.000/mm³, ausência de blastos e promielócitos no sangue periférico, mielócitos+metamielócitos < 5% no sangue periférico, < 20% basófilos no sangue periférico, e ausência de envolvimento extramedular.

RHC (LMC avançada/ LLA Ph+): WBC ≤ ULN institucional, contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, ausência de blastos e promielócitos no sangue, blastos da medula óssea ≤ 5%, mielócitos + metamielócitos < 5% no sangue periférico, < 20% basófilos no sangue periférico, e ausência de envolvimento extramedular.

NEL: mesmos critérios que para RHC mas contagem absoluta de neutrófilos ≥ 500/mm³ e < 1.000/mm³, e/ou plaquetas ≥ 20.000/mm³ e ≤ 100.000/mm³.

^c Critérios para resposta citogenética: completa (0% metafases Ph+) ou parcial (> 0%-35%). RCyM (0%-35%) combina as respostas completa e parcial.

n/a = não aplicável; IC = intervalo de confiança; ULN = limite superior do intervalo normal

Não foi completamente avaliada a evolução dos doentes com transplante de medula óssea após o tratamento com dasatinib.

Estudos clínicos de fase III em doentes com LMC em fase crónica, acelerada ou blástica mieloide e LLA Ph+ que eram resistentes ou intolerantes a imatinib

Foram realizados dois ensaios aleatorizados, sem ocultação, para avaliar a eficácia de dasatinib administrado uma vez por dia em comparação com dasatinib administrado duas vezes por dia. Os resultados descritos de seguida são baseados num mínimo de 2 anos e 7 anos de acompanhamento após o início da terapêutica com dasatinib.

Estudo 1

No estudo da LMC em fase crónica, o objetivo principal foi a RCyM em doentes resistentes a imatinib. O objetivo secundário principal foi a RCyM pelo nível da dose diária total nos doentes resistentes ao imatinib. Outros objetivos secundários incluíram a duração da RCyM, sobrevida sem progressão da doença e sobrevida total. Um total de 670 doentes, dos quais 497 eram resistentes a imatinib, foram aleatorizados em grupos para receber 100 mg de dasatinib uma vez por dia, 140 mg uma vez por dia, 50 mg duas vezes por dia ou 70 mg duas vezes por dia. A duração mediana do tratamento para todos os doentes ainda em tratamento com 5 anos de acompanhamento mínimo (n=205) foi de 59 meses (intervalo 28-66 meses). A duração mediana do tratamento para todos os doentes com um acompanhamento de 7 anos foi de 29,8 meses (intervalo < 1-92,9 meses).

A eficácia foi atingida em todos os grupos de tratamento de dasatinib com o regime posológico de uma administração diária a demonstrar eficácia comparável (não inferioridade) ao regime posológico de duas administrações diárias para o objetivo principal de eficácia (diferença na RCyM 1,9%; intervalo de confiança 95% [-6,8% - 10,6%]); no entanto o regime com 100 mg uma vez por dia demonstrou segurança e tolerabilidade adicional. Os resultados de eficácia são apresentados nos Quadros 12 e 13.

Quadro 12: Eficácia de SPRYCEL num estudo de fase III de otimização da dose: resistência ou intolerância a imatinib na LMC em fase crónica (resultados de 2 anos)^a

Todos os doentes	n=167
Doentes resistentes ao imatinib	n=124
Taxa de resposta hematológica^b (%) (95% IC)	
RHC	92% (86-95)
Resposta citogenética^c (%) (95% IC)	
RCyM	
Todos os doentes	63% (56-71)
Doentes resistentes a imatinib	59% (50-68)
RCyC	
Todos os doentes	50% (42-58)
Doentes resistentes a imatinib	44% (35-53)
Principal resposta molecular em doentes que atingiram RCyC^d(%) (95% IC)	
Todos os doentes	69% (58-79)
Doentes resistentes a imatinib	72% (58-83)

^a Resultados reportados com dose inicial recomendada de 100 mg uma vez por dia.

^b Critérios de resposta hematológica (todas as respostas confirmadas após 4 semanas): RHC (LMC crónica): glóbulos brancos (WBC) \leq ULN estabelecido, plaquetas $< 450.000/\text{mm}^3$, ausência de blastos e promielócitos no sangue periférico, mielócitos + metamielócitos $< 5\%$ no sangue periférico, $< 20\%$ basófilos no sangue periférico e ausência de envolvimento extramedular.

^c Critérios para resposta citogenética: completa (0% metafases Ph+) ou parcial ($> 0\%$ -35%). RCyM (0%-35%) combina as respostas completa e parcial.

^d Critérios para principal resposta molecular: Definida como BCR-ABL/control transcripts $\leq 0,1\%$ pelo RQ-PCR em amostras do sangue periférico.

Quadro 13: Eficácia de SPRYCEL a longo prazo num estudo de fase III de otimização da dose: resistência ou intolerância a imatinib em doentes com LMC em fase crónica ^a

	Período de acompanhamento mínimo			
	1 ano	2 anos	5 anos	7 anos
Principal resposta molecular				
Todos os doentes	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Doentes resistentes a imatinib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Doentes intolerantes a imatinib	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Sobrevida sem progressão da doença^b				
Todos os doentes	90% (86-95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Doentes resistentes a imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Doentes intolerantes a imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Sobrevida global				
Todos os doentes	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Doentes resistentes a imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Doentes intolerantes a imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Resultados reportados com dose inicial recomendada de 100 mg uma vez por dia.

^b Progressão foi definida como aumento contagem de glóbulos brancos, perda de RHC ou RCyM, 30% aumento nas metafases Ph+, doença AP/BP ou morte. SSP foi analisada com base no princípio de intenção de tratar e os doentes foram acompanhados quanto a eventos incluindo terapêutica subsequente.

Com base nas estimativas Kaplan-Meier, a proporção de doentes tratados com dasatinib 100 mg uma vez por dia que manteve RCyM durante 18 meses foi de 93% (IC 95% [88%-98%]).

A eficácia foi também avaliada em doentes intolerantes a imatinib. Nesta população de doentes que receberam 100 mg uma vez por dia, a RCyM foi atingida em 77% e a RCyC em 67%.

Estudo 2

No estudo de LMC em fase avançada e LLA Ph+, o objetivo principal foi MaHR. Um total de 611 doentes foi aleatorizado em grupos para receber 140 mg de dasatinib uma vez por dia ou 70 mg duas vezes por dia. A duração mediana do tratamento foi de aproximadamente 6 meses (intervalo 0,03-31 meses).

O regime posológico de uma administração diária demonstrou eficácia comparável (não inferioridade) ao regime posológico de duas administrações diárias no objetivo principal de eficácia (diferença na MaHR 0,8%; intervalo de confiança 95% [-7,1% - 8,7%]); no entanto o regime com 140 mg uma vez por dia demonstrou segurança e tolerabilidade adicional.

As taxas de resposta são apresentadas no Quadro 14.

Quadro 14: Eficácia de SPRYCEL no estudo de fase III de otimização da dose: LMC em fase avançada e LLA Ph+ (resultados de 2 anos)^a

fase avanzada e LLA Ph+ (resultados de 2 años)				
		Blástica mieloide	Blástica linfoide	LLA Ph+
	Acelerada (n= 158)	(n= 75)	(n= 33)	(n= 40)
MaHR ^b	66%	28%	42%	38%
(95% IC)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
RHC ^b	47%	17%	21%	33%
(95% IC)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL ^b	19%	11%	21%	5%
(95% IC)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
RCyM ^c	39%	28%	52%	70%
(95% IC)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
RCyC	32%	17%	39%	50%
(95% IC)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^a Resultados notificados com a dose inicial recomendada de 140 mg uma vez por dia (ver secção 4.2)

^b Critérios de resposta hematológica (todas as respostas confirmadas após 4 semanas): Principal resposta hematológica (MaHR) = resposta hematológica completa (RHC) + sem evidência de leucemia (NEL).

RHC: glóbulos brancos (WBC) \leq ULN estabelecido, contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1.000/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, ausência de blastos e promielócitos no sangue periférico, blastos da medula óssea $\leq 5\%$, mielócitos + metamielócitos $< 5\%$ no sangue periférico, basófilos no sangue periférico $< 20\%$ e ausência de envolvimento extramedular.

NEL: mesmos critérios que para RHC, mas contagem absoluta de neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$ e $< 1.000/\text{mm}^3$, ou plaquetas $\geq 20.000/\text{mm}^3$ e $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c RCyM combina as respostas completa (0% metafases Ph+) e parcial ($> 0\%$ -35%).

IC = intervalo de confiança; ULN = limite superior do intervalo normal.

Em doentes em fase acelerada de LMS tratados com o regime de 140 mg uma vez por dia a duração mediana da MaHR e a mediana de sobrevida global não foi atingida e a mediana da sobrevida sem progressão foi de 25 meses.

Nos doentes com LMC em fase blástica mieloide tratados com o regime de 140 mg uma vez por dia, a duração mediana da MaHR foi de 8 meses, a sobrevida sem progressão mediana foi de 4 meses e a sobrevida global mediana foi de 8 meses. Nos doentes com LMC em fase blástica linfoide tratados com o regime de 140 mg uma vez por dia, a duração mediana da MaHR foi de 5 meses, a sobrevida sem progressão mediana foi de 5 meses, e a sobrevida global mediana foi de 11 meses.

Nos doentes com LLA Ph+ tratados com o regime de 140 mg uma vez por dia, a duração mediana da MaHR foi de 5 meses, a mediana da sobrevida sem progressão da doença foi de 4 meses, e a mediana da sobrevida global foi de 7 meses.

População pediátrica

Doentes pediátricos com LMC

Entre 130 doentes com LMC em fase crónica (LMC em fase crónica) tratados em dois estudos pediátricos, um estudo de fase II, sem ocultação, não aleatorizado de determinação de dose e um ensaio de fase II, sem ocultação, não aleatorizado, 84 doentes (exclusivamente do ensaio de Fase II) foram recentemente diagnosticados com LMC em fase crónica e 46 doentes (17 do ensaio de Fase I e 29 do ensaio de Fase II) foram resistentes ou intolerantes ao tratamento anterior com imatinib. Noventa e sete dos 130 doentes pediátricos com LMC em fase crónica foram tratados com comprimidos SPRYCEL 60 de mg/m^2 uma vez por dia (dose máxima de 100 mg uma vez por dia para doentes com valores elevados de BSA (área de superfície corporal). Os doentes foram tratados até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os principais parâmetros de eficácia foram: resposta citogenética completa (RCyC), resposta citogenética maior (RCyM) e principal resposta molecular (PRM). Os resultados são mostrados no Quadro 15.

Quadro 15: Eficácia do SPRYCEL em doentes pediátricos com LMC em fase crónica
Resposta cumulativa ao longo do tempo por período mínimo de acompanhamento

	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
RCyC (95% IC)				
Recentemente diagnosticados (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)
Antes de imatinib (N = 46)b	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
RCyM (95% IC)				
Recentemente diagnosticados (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)
Antes de imatinib (N = 46)b	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
PRM (95% IC)				
Recentemente diagnosticados (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)
Antes de imatinib (N = 46)b	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

a Doentes de um estudo pediátrico de fase III, recentemente diagnosticados com LMC em fase crónica, a receberem a formulação comprimidos de administração oral

b Doentes de estudos pediátricos de fase I e fase II, resistentes a imatinib ou intolerantes a LMC em fase crónica, a receberem a formulação comprimidos de administração oral

No estudo pediátrico de Fase I, após um mínimo de 7 anos de acompanhamento, entre os 17 doentes com LMC em fase crónica resistentes ou intolerantes a imatinib, a duração mediana da SSP foi de 53,6 meses e a taxa de SG foi de 82,4%.

No estudo pediátrico de Fase II, em doentes que recebiam a formulação de comprimido, a taxa de SSP estimada a 24 meses entre os 51 doentes com diagnóstico recente de LMC em fase crónica foi de 94,0% (82,6, 98,0) e de 81,7% (61,4, 92,0) entre os 29 doentes com LMC em fase crónica resistentes/intolerantes a imatinib. Após 24 meses de acompanhamento, a SG em doentes recém-diagnosticados foi de 100% e 96,6% em doentes resistentes ou intolerantes a imatinib.

No estudo pediátrico de Fase II, 1 doente recém-diagnosticado e 2 doentes resistentes ou intolerantes a imatinib progrediram para LMC em fase blástica.

Foram recentemente diagnosticados 33 doentes pediátricos com LMC em fase crónica que receberam pó para suspensão oral SPRYCEL numa dose de 72 mg/m². Esta dose representa uma exposição 30% menor em comparação com a dose recomendada (ver secção 5.2. Resumo das Características do Medicamento do pó para suspensão oral SPRYCEL). Nestes doentes, a RCyC e a PRM foram RCyC: 87,9% [IC 95%: (71,8-96,6)] e a PRM : 45,5% [IC 95%: (28,1-63,6)] aos 12 meses.

Entre os doentes pediátricos com LMC em fase crónica tratados com dasatinib, previamente expostos a imatinib, as mutações detetadas no final do tratamento foram: T315A, E255K e F317L. No entanto, E255K e F317L também foram detetadas antes do tratamento. Não foram detetadas mutações nos doentes recentemente diagnosticados com LMC em fase crónica no final do tratamento.

Doentes pediátricos com LMC

A eficácia de SPRYCEL em associação com quimioterapia foi avaliada num estudo principal em doentes pediátricos com mais de um ano de idade recentemente diagnosticados com LLA Ph+.

Neste estudo de fase II multicêntrico, controlado historicamente, do dasatinib adicionado à quimioterapia padrão, em 106 doentes pediátricos recentemente diagnosticados com LLA Ph +, dos quais 104 doentes tinham LLA Ph + confirmada, receberam dasatinib numa dose diária de 60 mg/m², num regime posológico contínuo até 24 meses, em associação com a quimioterapia. Oitenta e dois doentes receberam exclusivamente dasatinib comprimidos e, pelo menos, 24 receberam o dasatinib pó para suspensão oral, dos quais 8 receberam exclusivamente dasatinib pó para suspensão oral. O regime quimioterapêutico de base foi o mesmo utilizado no estudo AIEOP-BFM ALL 2000 (protocolo quimioterapêutico padrão de quimioterapia multi-agentes). O objetivo principal de eficácia foi a sobrevivência livre de acontecimentos a 3 anos (SLA), que foi 65,5% (55,5; 73,7).

A taxa de negatividade da doença residual mínima (DRM) avaliada pelo rearranjo de Ig/TCR foi de 71,7% no final da consolidação em todos os doentes tratados. Quando esta taxa se baseou nos 85 doentes com testes Ig/TCR avaliáveis, a estimativa foi de 89,4%. As taxas de negatividade da DRM no final da indução e da consolidação, medidas por citometria de fluxo, foram de 66,0% e 84,0%, respetivamente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dasatinib foi avaliada em 229 indivíduos adultos saudáveis e em 84 doentes.

Absorção

Dasatinib é rapidamente absorvido pelos doentes após a administração oral, com um pico de concentração entre as 0,5-3 horas. Após a administração oral, o aumento na exposição média (AUC_T) é aproximadamente proporcional ao incremento da dose para doses entre 25 mg e 120 mg duas vezes por dia. A semivida terminal média total de dasatinib nos doentes é de aproximadamente 5-6 horas.

Os dados de indivíduos saudáveis que receberam uma dose única de 100 mg de dasatinib, 30 minutos após uma refeição com elevado teor lipídico indicaram um aumento de 14% na AUC média de dasatinib. Uma refeição com baixo teor lipídico 30 minutos antes de dasatinib resultou num aumento de 21% na AUC média de dasatinib. Os efeitos dos alimentos observados não representam alterações clinicamente relevantes na exposição. A variabilidade da exposição a dasatinib é mais elevada em condições de jejum (47% CV) em comparação a refeições com baixo teor de gordura (39% CV) e a refeições com elevado teor de gordura (32% CV).

Com base na análise farmacocinética da população de doentes, estima-se que a variabilidade da exposição a dasatinib se deve principalmente à variabilidade inter-ocasião na biodisponibilidade (44% CV) e, em menor medida, à variabilidade interindividual na biodisponibilidade e à variabilidade interindividual na depuração (30% e 32% CV, respetivamente). Não é expectável que a variabilidade aleatória inter-ocasião na exposição afete a exposição e

a eficácia cumulativas.

Distribuição

Nos doentes dasatinib tem um volume de distribuição aparente elevado (2.505 l), coeficiente de variação (CV% 93%) sugerindo que o medicamento é distribuído extensamente no espaço extravascular. Em concentrações de dasatinib clinicamente relevantes, a ligação às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 96% com base em experiências *in vitro*.

Biotransformação

Dasatinib é extensamente metabolizado nos humanos estando várias enzimas envolvidas na produção de metabolitos. Nos indivíduos saudáveis que receberam 100 mg de dasatinib marcado com [¹⁴C], dasatinib inalterado representou 29% da radioatividade circulante no plasma. A concentração plasmática e a atividade medida *in vitro* indicam que não é provável que os metabolitos de dasatinib

desempenhem um papel principal no efeito farmacológico observado. A CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo de dasatinib.

Eliminação

A semi-vida terminal média do dasatinib é de 3 horas a 5 horas. A depuração aparente oral média é de 363,8 l/h (CV% 81,3%).

A eliminação é predominantemente pelas fezes, na maioria como metabolitos. Após uma dose oral de dasatinib marcado radioativamente com [¹⁴C], aproximadamente 89% da dose foi eliminada em 10 dias, com 4% e 85% da radioatividade recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. Dasatinib inalterado representou cerca de 0,1% e 19% da dose na urina e nas fezes, respetivamente, estando o restante da dose na forma de metabolitos.

Compromisso renal e compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética de dose única de dasatinib foi avaliado em 8 indivíduos com compromisso hepático moderado que receberam uma dose de 50 mg e em 5 indivíduos com compromisso hepático grave que receberam uma dose de 20 mg, em comparação com indivíduos saudáveis emparelhados que receberam uma dose de 70 mg de dasatinib. Em indivíduos com compromisso hepático moderado em comparação com indivíduos com função hepática normal, a média da C_{max} e AUC de dasatinib, ajustada para a dose de 70 mg, foi diminuída em, 47% e 8%, respetivamente. Em indivíduos com compromisso hepático grave em comparação com indivíduos com função hepática normal, a média da C_{max} e AUC de dasatinib, ajustada para a dose de 70 mg, foi diminuída em, 43% e 28%, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4).

Dasatinib e os seus metabolitos são excretados minimamente pelos rins.

População pediátrica

A farmacocinética do dasatinib foi avaliada em 104 doentes pediátricos com leucemia ou tumores sólidos (72 receberam a formulação de comprimido e 32 receberam o pó para suspensão oral).

Num estudo de farmacocinética pediátrica, a exposição da dose normalizada de dasatinib (C_{med} , C_{min} e C_{max}) parece ser semelhante entre 21 doentes com LMC em fase crónica e 16 doentes com LLA Ph +.

A farmacocinética da formulação do comprimido de dasatinib foi avaliada em 72 doentes pediátricos com leucemia recidivante ou refratária ou tumores sólidos em doses orais de entre 60 a 120 mg/m² uma vez por dia e 50 a 110 mg/m² duas vezes por dia. Os dados agrupados de dois estudos mostraram que o dasatinib foi rapidamente absorvido. A média de T_{max} foi observada entre 0,5 e 6 horas e a semivida média variou de 2 a 5 horas em todos os níveis de dose e grupos etários. A farmacocinética de dasatinib mostrou proporcionalidade de dose com um aumento relacionado com a dose na exposição observada em doentes pediátricos. Não houve diferença significativa na farmacocinética de dasatinib entre crianças e adolescentes. As médias geométrica de C_{max} , AUC (0-T) e AUC (INF) de dasatinib, com dose normalizada, pareceram ser semelhantes entre crianças e adolescentes com diferentes níveis de dose. Uma simulação baseada no modelo de PPK (farmacocinética populacional) previu que a recomendação de dosagem em vários níveis, associados ao peso corporal, descrita para o comprimido, na secção 4.2, deveria fornecer uma exposição semelhante a uma dose de comprimido de 60 mg/m². Estes dados devem ser tidos em consideração se os doentes mudarem de comprimidos para pó para suspensão oral ou vice-versa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança não clínico de dasatinib foi avaliado numa bateria de estudos *in vitro* e *in vivo* em ratinhos, ratos, macacos e coelhos.

As toxicidades principais ocorreram nos sistemas gastrointestinal, hematopoiético e linfático. A toxicidade gastrointestinal foi limitante da dose em ratos e macacos, uma vez que o intestino foi um órgão alvo consistente. Nos ratos, as diminuições mínimas a ligeiras nos parâmetros eritrocitários

foram acompanhadas por alterações na medula óssea; alterações similares ocorreram em macacos com menor incidência. A toxicidade linfóide em ratos consistiu na depleção linfóide dos nódulos linfáticos, baço e timo, e diminuição do peso dos órgãos linfáticos. As alterações dos sistemas gastrointestinal, hematopoiético e linfático foram reversíveis após a cessação do tratamento.

As alterações renais em macacos tratados até 9 meses foram limitadas a um aumento na ocorrência de mineralização renal. Foi observada hemorragia cutânea num estudo oral de dose única, agudo, em macacos, mas não foi observado em estudos de dose repetida tanto em macacos como em ratos. Em ratos, dasatinib inibiu a agregação plaquetária *in vitro* e prolongou *in vivo* o tempo de hemorragia da cutícula, mas não provocou uma hemorragia espontânea.

A atividade de dasatinib *in vitro* em ensaios de fibras de Purkinje e hERG, sugeriu um potencial para prolongamento da repolarização ventricular cardíaca (intervalo QT). No entanto, num estudo *in vivo* de dose única, por telemetria em macacos conscientes não houve alterações no intervalo QT ou na forma da onda do ECG.

Dasatinib não foi mutagénico em ensaios de células bacterianas *in vitro* (teste de Ames) e não foi genotóxico num estudo *in vivo* de micronúcleos em ratos. Dasatinib foi clastogénico *in vitro* dividindo as células de ovário de hamster chineses (OHC).

Dasatinib não afetou a fertilidade masculina e feminina num estudo convencional de fertilidade em ratos e num estudo de desenvolvimento embrionário precoce, mas induziu embrioletalidade com níveis de dose aproximadamente aos da exposição clínica humana. Em estudos de desenvolvimento embriofetal, dasatinib também induziu a embrioletalidade com diminuições associadas no tamanho das ninhadas em ratos, bem como alterações esqueléticas fetais tanto em ratos como em coelhos. Estes efeitos ocorreram em doses que não provocaram toxicidade materna, indicando que dasatinib é um tóxico reprodutivo seletivo desde a implantação até ao completar da organogénese.

Em ratinhos, dasatinib induziu imunossupressão relacionada com a dose que foi controlada eficazmente com a redução da dose e/ou alterações no esquema posológico. Dasatinib teve potencial fototóxico num ensaio *in vitro* de fototoxicidade em fibroblastos do ratinho para recaptção de vermelho neutro. *In vivo*, dasatinib foi considerado não fototóxico depois de uma administração oral única em ratinhos sem pelo fêmeas com exposição até 3 vezes a exposição humana após administração da dose terapêutica recomendada (com base na AUC).

Num estudo de carcinogenicidade de dois anos, em ratos, foram administradas doses orais de dasatinib de 0,3, 1 e 3 mg/kg/dia. A dose mais elevada originou um nível de exposição plasmática (AUC), equivalente, de uma forma geral, à observada na exposição humana com o intervalo recomendado de doses diárias iniciais de 100 mg a 140 mg. Foi verificado um aumento estatisticamente significativo na incidência combinada de carcinoma pavimentocelular e papilomas no útero e colo do útero em fêmeas com doses elevadas, e de adenoma da próstata em machos com doses baixas. É desconhecida a relevância dos achados do estudo de carcinogenicidade em ratos para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada

Celulose microcristalina

Croscarmellose sódica

Hidroxipropilcelulose

Estearato de magnésio

Revestimento por película

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg e SPRYCEL 70 mg, comprimidos revestidos por película

Blisters Alu/Alu (blisters calendário ou blisters perfurado de dose unitária).

Frasco de HDPE com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças e um exsiccante de sílica gel.

Embalagem contendo 56 comprimidos revestidos por película em 4 blisters calendário cada um com 14 comprimidos revestidos por película.

Embalagem contendo 60 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de dose unitária perfurados.

Embalagem com um frasco contendo 60 comprimidos revestidos por película.

SPRYCEL 100 mg comprimidos revestidos por película

Blisters Alu/Alu (blisters perfurados de dose unitária).

Frasco de HDPE com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças e um exsiccante de sílica gel.

Embalagem contendo 30 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de dose unitária perfurados.

Embalagem com um frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película.

SPRYCEL 80 mg e SPRYCEL 140 mg, comprimidos revestidos por película

Blisters Alu/Alu (blisters perfurados de dose unitária).

Frasco de HDPE com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças.

Embalagem contendo 30 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de dose unitária perfurados.

Embalagem com um frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os comprimidos revestidos por película consistem num núcleo do comprimido, envolvido por um revestimento para prevenir a exposição dos profissionais de saúde à substância ativa. Recomenda-se a

utilização de luvas de látex ou nitrilo para uma eliminação adequada quando se manipulam comprimidos inadvertidamente esmagados ou partidos para minimizar o risco da exposição cutânea.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SPRYCEL 20 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2006

Data da última renovação: sexta-feira, 15 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 10 mg/ml pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco de pó para suspensão oral contém 990 mg de dasatinib (como monoidratado). Após reconstituição, cada frasco contém 99 ml de suspensão oral. Cada ml de suspensão oral contém 10 mg de dasatinib (como monoidratado).

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de suspensão oral contém aproximadamente 291 mg de sacarose, 2,1 mg de sódio, 0,25 mg de benzoato de sódio, 0,25 mg de ácido benzóico, 0,017 mg de álcool benzílico e <10 ppm de dióxido de enxofre (E220).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

SPRYCEL está indicado para o tratamento de doentes pediátricos:

- recentemente diagnosticados com leucemia mielogénica crónica positiva para o cromossoma Filadélfia (LMC Ph+ em fase crónica) ou LMC Ph+ CML em fase crónica resistentes ou intolerantes à terapêutica prévia, incluindo imatinib.
- recentemente diagnosticados com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+ em associação com quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes com leucemia.

Posologia

A posologia baseia-se no peso corporal (ver tabela 1). Dasatinib é administrado por via oral uma vez por dia sob a forma de pó para suspensão oral SPRYCEL ou comprimidos revestidos por película SPRYCEL (ver o Resumo das Características do Medicamento dos comprimidos revestidos por película SPRYCEL). A dose deve ser recalculada a cada 3 meses com base nas alterações do peso corporal ou, mais frequentemente, se necessário. O comprimido não é recomendado para doentes com peso inferior a 10 kg; deve administrar-se o pó para suspensão oral a estes doentes. O aumento ou a diminuição da dose é recomendado com base na resposta do doente individual e na tolerabilidade. Não existe experiência com o tratamento com SPRYCEL em crianças com menos de 1 ano de idade.

Os comprimidos revestidos por película SPRYCEL e o pó para suspensão oral SPRYCEL não são bioequivalentes. Os doentes que conseguem engolir comprimidos e que desejam passar do pó para suspensão oral SPRYCEL para comprimidos SPRYCEL, ou dos comprimidos para a suspensão oral, podem fazê-lo, desde que sejam seguidas as recomendações de posologia corretas para a forma de posologia.

A dose diária inicial recomendada de SPRYCEL, pó para suspensão oral, para doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica ou LLA Ph+, e doentes adultos com LMC Ph+ em fase crónica que não conseguem engolir comprimidos, encontra-se descrita no quadro 1.

Quadro 1: Dosagem de SPRYCEL, pó para suspensão oral, para doentes com LMC Ph+ em fase crónica e doentes pediátricos com LLA Ph+ (10 mg/ml de suspensão após reconstituição)

Peso corporal (kg)	Dose diária, ml (mg)
5 a menos de 10 kg	4 ml (40 mg)
10 a menos de 20 kg	6 ml (60 mg)
20 a menos de 30 kg	9 ml (90 mg)
30 a menos de 45 kg	10,5 ml (105 mg)
pelo menos 45 kg	12 ml (120 mg)

A dose para a utilização de pó para suspensão oral em doentes adultos com LMC acelerada, mielóide ou em fase blástica (fase avançada) ou LLA Ph+, não foi determinada.

Duração do tratamento

Nos estudos clínicos, o tratamento com SPRYCEL em doentes adultos com LMC Ph+ em fase crónica, LMC acelerada, mielóide ou blástica (fase avançada), ou LLA Ph+ e doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica foi mantido até à progressão da doença ou até não ser tolerado pelo doente. Não foi estudado o efeito da interrupção do tratamento na evolução da doença a longo prazo após obtenção de uma resposta citogénica ou molecular [incluindo resposta citogenética completa (RCyC), principal resposta molecular (PRM) e MR4.5].

Em estudos clínicos, o tratamento com SPRYCEL em doentes pediátricos com LLA Ph+ foi administrado continuamente, em adição a sucessivos bloqueios de quimioterapia de base, por um período máximo de dois anos. Em doentes que recebem um transplante de células germinais subsequente, SPRYCEL pode ser administrado por mais um ano após o transplante.

Para atingir a dose recomendada, SPRYCEL está disponível em comprimidos revestidos por película de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg e 140 mg e pó para suspensão oral (10 mg/ml de suspensão após reconstituição). O aumento ou a diminuição da dose é recomendado com base na resposta do doente e na tolerabilidade.

Aumento da dose

Os seguintes aumentos de dose incluídos no Quadro 2 são recomendados para doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica que não obtêm uma resposta hematológica, citogenética e molecular nas alturas recomendadas, de acordo com as atuais orientações de tratamento, e que toleram o tratamento.

Quadro 2: Aumento da dose para doentes com LMC Ph+ em fase crónica

	Dose (dose máxima por dia)	
	Dose inicial	Aumento
Pó para suspensão oral	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)

O aumento de dose não é recomendado para doentes pediátricos com LLA Ph+, uma vez que nestes doentes, SPRYCEL é administrado em associação com quimioterapia.

Ajuste de dose em caso de reações adversas

Mielossupressão

Em estudos clínicos, a mielossupressão foi controlada com a interrupção da dose, a redução da dose ou a descontinuação da terapêutica em estudo. Quando adequado, foram efetuadas transfusões de plaquetas e de glóbulos vermelhos. O fator de crescimento hematopoiético foi utilizado em doentes com mielossupressão resistente.

As Normas Orientadoras para as modificações da dose em doentes pediátricos com LMC em fase crónica estão resumidas no quadro 3. As normas orientadoras para doentes pediátricos com LLA Ph+ tratados em associação com quimioterapia estão num parágrafo em separado, após o quadro.

Quadro 3: Ajustes de dose para neutropenia e trombocitopenia em doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase avançada

1. Se a citopenia persistir durante mais de 3 semanas, verifique se a citopenia está relacionada com a leucemia (aspiração ou biópsia da medula).	Dose (dose máxima por dia)		
	Dose inicial original	Redução de um nível na dose	Redução de dois níveis na dose
2. Se a citopenia não estiver relacionada com a leucemia, interromper o tratamento até contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$ e as plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ e retomar com a dose inicial original ou com a dose reduzida.	Pó para suspensão oral	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)
		6 ml (60 mg)	2 ml (20 mg)
		9 ml (90 mg)	4 ml (40 mg)
		10,5 ml (105 mg)	6 ml (60 mg)
		12 ml (120 mg)	7 ml (70 mg)
3. Em caso de recorrência da citopenia, repita a aspiração/biópsia da medula e retome o tratamento numa dose reduzida.		9 ml (90 mg)	8 ml (80 mg)
		10 ml (100 mg)	

CAN: contagem absoluta de neutrófilos

No caso de doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica, se houver recorrência de neutropenia ou trombocitopenia de grau ≥ 3 durante resposta hematológica completa (RHC), SPRYCEL deve ser interrompido, podendo ser subsequentemente retomado numa dose reduzida. As reduções temporárias de dose para graus intermediários de citopenia e resposta a doenças devem ser implementadas conforme necessário.

Para doentes pediátricos com LLA Ph+ não é recomendada qualquer modificação da dose em casos de toxicidades hematológicas de Grau 1 a 4. Se a neutropenia e/ou a trombocitopenia resultarem num

atraso de mais de 14 dias do próximo bloco de tratamento, SPRYCEL deve ser interrompido e retomado com o mesmo nível de dose uma vez iniciado o próximo bloco de tratamento. Se a neutropenia e/ou trombocitopenia persistirem e o próximo bloco de tratamento for adiado por mais 7 dias, deve ser realizada uma avaliação da medula óssea para avaliar a celularidade e a percentagem de blastos. Se a celularidade da medula é <10%, o tratamento com SPRYCEL deve ser interrompido até que o CAN > 500/ μ L ($0,5 \times 10^9$ /L), momento em que o tratamento pode ser retomado na dose completa. Se a celularidade medular for > 10%, pode considerar-se o recomeço do tratamento com SPRYCEL.

Reações adversas não-hematológicas

Se se desenvolver com dasatinib uma reação adversa não-hematológica moderada, de grau 2, o tratamento deverá ser interrompido até a reação adversa estar resolvida ou até voltar ao estado inicial. A mesma dose deve ser reiniciada se for a primeira ocorrência e a dose deve ser reduzida se a reação adversa for recorrente. Se se desenvolver com dasatinib uma reação adversa não-hematológica grave, de grau 3 ou 4, o tratamento deve ser suspenso até a reação adversa estar resolvida. Posteriormente, o tratamento pode ser reiniciado como adequado, com uma dose reduzida, dependendo da gravidade inicial da reação adversa. Em doentes pediátricos com LMC em fase crónica com reações adversas não hematológicas; devem ser seguidas as recomendações de redução de dose no caso de ocorrência das reações adversas hematológicas descritas acima. De acordo com as recomendações de redução da dose para as reações adversas hematológicas descritas acima, se necessário, deve seguir-se a redução de um nível na dose em doentes pediátricos com LLA Ph+ com reações adversas não hematológicas.

Derrame pleural

Se for diagnosticado derrame pleural, dasatinib deve ser interrompido até o doente ser examinado, estar assintomático ou voltar ao estado inicial. Se o episódio não melhorar até, aproximadamente, uma semana, deve ser considerada a utilização de um ciclo de diuréticos ou corticosteroides, ou ambos concomitantemente (ver secções 4.4 e 4.8). Após a resolução do primeiro episódio, considerar a reintrodução de dasatinib com a mesma dose. Após a resolução de um episódio subsequente, deve ser reintroduzido dasatinib com a redução de um nível na dose. Após a resolução de um episódio grave (grau 3 ou 4), pode-se retomar o tratamento como adequado com uma dose reduzida dependendo da gravidade inicial da reação adversa.

Redução de dose para uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A4

A utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A4 e sumo de toranja com SPRYCEL deve ser evitada (ver secção 4.5). Se possível, deve ser selecionada uma medicação concomitante alternativa sem ou com potencial mínimo de inibição enzimática. Se Sprycel for administrado com um inibidor forte do CYP3A4, considere reduzir a dose para:

- 40 mg por dia para doentes que tomam SPRYCEL 140 mg comprimidos por dia.
- 20 mg por dia para doentes que tomam SPRYCEL 100 mg comprimidos por dia.
- 20 mg por dia para doentes que tomam SPRYCEL 70 mg comprimidos por dia.

Para doentes que tomam SPRYCEL 60 mg ou 40 mg por dia, considere interromper a dose de SPRYCEL até o inibidor do CYP3A4 ser descontinuado, ou mudar para uma dose mais baixa com a formulação em pó para suspensão oral. Antes de reiniciar SPRYCEL, permita um período de interrupção da terapêutica de aproximadamente 1 semana após o inibidor ser interrompido.

Estima-se que estas doses reduzidas de SPRYCEL ajustem a área sob a curva (AUC) para o intervalo observado sem inibidores do CYP3A4; no entanto, não estão disponíveis dados clínicos com estes ajustes de dose em doentes a receber inibidores fortes do CYP3A4. Se SPRYCEL não for tolerado após redução da dose, ou descontinue o inibidor forte do CYP3A4 ou interrompa o SPRYCEL até o inibidor ser descontinuado. Antes da dose de SPRYCEL ser aumentada, permita um período de interrupção da terapêutica de aproximadamente 1 semana depois do inibidor ser interrompido.

As normas orientadoras para redução da dose em doentes pediátricos nos quais SPRYCEL pó para suspensão oral deve ser administrado com um inibidor forte do CYP3A4 são apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4: Redução da dose para o uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A4 em doentes pediátricos

Peso corporal (kg)	Dose	
	Dose inicial original	Redução da dose
Pó para suspensão oral		
5 a menos de 10 kg	4 ml (40 mg)	16 ml (10 mg)
10 a menos de 20 kg	6 ml (60 mg)	16 ml (10 mg)
20 a menos de 30 kg	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 a menos de 45 kg	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
pelo menos 45 kg	12 ml (120 mg)	16 ml (25 mg)

Populações especiais

Idosos

Nestes doentes não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes relacionadas com a idade. Não é necessária recomendação posológica específica em idosos.

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave podem receber a dose inicial recomendada. No entanto, SPRYCEL deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos clínicos com SPRYCEL em doentes com a função renal diminuída (o estudo em doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada excluiu os doentes com concentração sérica de creatinina > 3 vezes o limite superior do intervalo normal, e os estudos em doentes com LMC em fase crónica com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib excluíram os doentes com concentração de creatinina sérica > 1,5 vezes o limite superior do intervalo normal). Dado que a depuração renal de dasatinib e dos seus metabolitos é < 4%, não se espera uma diminuição na depuração corporal total em doentes com insuficiência renal.

Modo de administração

SPRYCEL tem de ser administrado por via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos e deve ser tomado de forma coerente de manhã ou à noite (ver secção 5.2). A suspensão oral não deve ser tomada com toranja ou sumo de toranja (ver secção 4.5). A suspensão oral reconstituída pode ainda ser misturada com leite, iogurte, sumo de maçã ou compota de maçã.

Para mais detalhes sobre a preparação e administração deste medicamento e as instruções de utilização, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Interações clinicamente relevantes

Dasatinib é um substrato e um inibidor do citocromo P450 (CYP) 3A4. Consequentemente, há um potencial para interação com outros medicamentos administrados concomitantemente que sejam maioritariamente metabolizados pela CYP3A4 ou que modulem a atividade da CYP3A4 (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de dasatinib e de medicamentos ou substâncias que inibem potentemente a CYP3A4 (ex. cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, sumo de toranja) pode aumentar a exposição a dasatinib. Consequentemente, não é recomendada a coadministração de inibidores potentes da CYP3A4 em doentes a receber dasatinib (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de dasatinib e medicamentos indutores da CYP3A4 (ex. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ou preparações à base de plantas contendo *Hypericum perforatum*, também conhecido por Hipericão) pode reduzir substancialmente a exposição a dasatinib, aumentando potencialmente o risco de insucesso terapêutico. Consequentemente, em doentes a receber dasatinib, deve ser selecionada a coadministração de medicamentos alternativos com menor potencial de indução da CYP3A4 (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de dasatinib e de um substrato da CYP3A4 pode aumentar a exposição ao substrato da CYP3A4. Consequentemente, recomenda-se precaução quando dasatinib for coadministrado com substratos da CYP3A4 com margem terapêutica estreita, tais como o astemizol, a terfenadina, a cisaprida, a pimozida, a quinidina, o bepridilo ou os alcaloides ergotamínicos (ergotamina, di-hidroergotamina) (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de dasatinib e de antagonistas dos recetores da histamina-2 (H₂) (ex. famotidina), inibidores da bomba de prótons (ex. omeprazol) ou hidróxido de alumínio/ hidróxido de magnésio pode reduzir a exposição a dasatinib. Consequentemente, os antagonistas dos recetores H₂ e os inibidores da bomba de prótons não são recomendados e os medicamentos contendo hidróxido de alumínio/ hidróxido de magnésio devem ser administrados até 2 horas antes, ou 2 horas após a administração de dasatinib (ver secção 4.5).

Populações especiais

Com base nos resultados de um estudo farmacocinético de dose única, os doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave podem receber a dose inicial recomendada (ver secção 5.2). Devido a limitações neste estudo clínico, é recomendada precaução quando dasatinib é administrado a doentes com compromisso hepático.

Reações adversas importantes

Mielossupressão

O tratamento com dasatinib está associado a anemia, neutropenia e trombocitopenia. A ocorrência é mais precoce e mais frequente em doentes com LMC em fase avançada ou com LLA Ph+ do que com LMC em fase crónica. Nos doentes adultos com LMC em fase avançada ou com LLA Ph+ tratados com dasatinib em monoterapia, devem ser realizadas contagens sanguíneas completas (CSCs) semanalmente nos primeiros 2 meses, e, de seguida, mensalmente, ou como clinicamente indicado. Nos doentes adultos e pediátricos com LMC em fase crónica devem ser realizadas contagens sanguíneas completas a cada 2 semanas durante 12 semanas, depois a cada 3 meses ou quando clinicamente indicado. Em doentes pediátricos com LLA Ph+ tratados com dasatinib em associação com quimioterapia, as CSCs devem ser realizadas antes do início de cada bloco de quimioterapia e conforme clinicamente indicado. Durante os blocos de consolidação da quimioterapia, as CSCs devem ser realizados a cada 2 dias até a recuperação (ver secções 4.2 e 4.8). A mielossupressão é geralmente reversível e usualmente controlada com a suspensão temporária de dasatinib ou com a redução da dose.

Hemorragia

Em doentes com LMC em fase crónica (n=548), 5 doentes (1%) a receber dasatinib tiveram hemorragia de grau 3 ou 4. Em estudos clínicos em doentes com LMC em fase avançada a receber a dose recomendada de SPRYCEL (n=304), ocorreu hemorragia grave no sistema nervoso central (SNC) em 1% dos doentes. Um caso foi fatal e associado a trombocitopenia grau 4 Critério Toxicidade Comum (CTC). Ocorreu hemorragia gastrointestinal de grau 3 ou 4 em 6% dos doentes com LMC em fase avançada e geralmente requereu interrupção do tratamento e transfusões. Ocorreram outros tipos de hemorragias de grau 3 ou 4 em 2% dos doentes com LMC em fase avançada. Tipicamente nestes doentes a maioria das reações adversas relacionadas com hemorragias foram associados a trombocitopenia de grau 3 ou 4 (ver secção 4.8). Adicionalmente, os ensaios *in vitro* e *in vivo* às plaquetas sugerem que o tratamento com SPRYCEL afeta, reversivelmente, a ativação plaquetária.

Deverá ter-se precaução caso os doentes tenham que tomar medicamentos para inibir a função plaquetária ou anticoagulantes.

Retenção de líquidos

Dasatinib está associado a retenção de líquidos. No estudo clínico de fase III em doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, foi notificada, após um acompanhamento mínimo de 60 meses, retenção de líquidos de grau 3 ou 4 em 13 doentes (5%) no grupo de tratamento com dasatinib e em 2 doentes (1%) no grupo de tratamento com imatinib (ver secção 4.8). Em todos os doentes com LMC em fase crónica tratados com SPRYCEL, ocorreu retenção de líquidos grave em 32 doentes (6%) que receberam SPRYCEL na dose recomendada (n=548). Em estudos clínicos em doentes com LMC em fase avançada ou LLA Ph+ que receberam SPRYCEL na dose recomendada (n=304), foi notificada retenção de líquidos de grau 3 ou 4 em 8% dos doentes, incluindo derrame pleural e pericárdico de grau 3 ou 4, notificados em 7% e 1% dos doentes, respetivamente. Nestes doentes, quer o edema pulmonar de grau 3 ou 4, quer a hipertensão pulmonar foram notificados em 1% dos doentes.

Os doentes que desenvolverem sintomas sugestivos de derrame pleural, como dispneia ou tosse seca, devem ser avaliados por radiografia torácica. O derrame pleural de grau 3 ou 4 pode requerer toracocentese e oxigenoterapia. As reações adversas de retenção de líquidos foram tipicamente controlados por medidas de suporte que incluíram diuréticos e ciclos curtos de esteroides (ver secções 4.2 e 4.8). Os doentes com 65 anos ou mais, estão mais predispostos do que os doentes mais jovens a desenvolver derrame pleural, dispneia, tosse, efusão pericárdica e insuficiência cardíaca congestiva e devem ser cuidadosamente monitorizados. Também foram notificados casos de quilotórax em doentes com derrame pleural (ver secção 4.8).

Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Tem sido notificada HAP (hipertensão arterial pulmonar pré-capilar confirmada por cateterização cardíaca direita) em associação ao tratamento com dasatinib (ver secção 4.8). Nestes casos, foi notificada HAP após o início do tratamento com dasatinib, inclusive após mais de um ano de tratamento.

Os doentes devem ser avaliados quanto a sinais e sintomas de doença cardiopulmonar subjacente antes de iniciar o tratamento com dasatinib. Nos doentes que apresentem sintomas de doença cardíaca deve ser realizada uma ecocardiografia no início do tratamento, e deve ser considerada nos doentes com fatores de risco para doença cardíaca ou pulmonar. Os doentes que desenvolvam dispneia e fadiga após o início do tratamento com dasatinib devem ser avaliados para etiologias comuns incluindo derrame pleural, edema pulmonar, anemia ou infiltração pulmonar. De acordo com as recomendações para gestão de reações adversas não hematológicas (ver secção 4.2), a dose de dasatinib deverá ser reduzida ou a terapêutica interrompida durante esta avaliação. O diagnóstico de HAP deverá ser considerado se não houver melhoria com a interrupção ou redução da dose, ou se nenhuma explicação for encontrada. A abordagem para o diagnóstico deverá seguir as normas orientadoras padrão da prática clínica. Se a HAP for confirmada, o tratamento com dasatinib deverá ser permanentemente interrompido. O seguimento dos doentes deverá ser realizado de acordo com as normas orientadoras padrão da prática clínica. Nos doentes com HAP tratados com dasatinib foi observada melhoria nos parâmetros hemodinâmicos e clínicos após a cessação da terapêutica com dasatinib.

Prolongamento do intervalo QT

Os dados *in vitro* sugerem que dasatinib tem potencial para prolongar a repolarização ventricular cardíaca (intervalo QT) (ver secção 5.3). Em 258 doentes tratados com dasatinib e em 258 doentes tratados com imatinib no estudo de fase III de LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, com um acompanhamento mínimo de 60 meses, 1 doente (< 1%) em cada grupo teve prolongamento do intervalo QTc, notificado como reação adversa. A mediana das alterações no QTcF do valor inicial foi de 3,0 mseg nos doentes tratados com dasatinib em comparação com 8,2 mseg nos doentes tratados com imatinib. Um doente (< 1%) em cada grupo teve um QTcF > 500 mseg. Em 865 doentes com leucemia tratados com dasatinib em estudos clínicos de fase II, as alterações médias do valor inicial do intervalo QTc, usando o método de Fridericia (QTcF), foram 4 -6 mseg; os intervalos de confiança superiores a 95% para todas as alterações médias do valor inicial foram inferiores a 7 mseg (ver secção 4.8).

Dos 2.182 doentes com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib que receberam dasatinib em estudos clínicos, 15 (1%) apresentaram intervalo QTc prolongado, notificado como uma reação adversa. Vinte e um destes doentes (1%) tiveram um QTcF > 500 mseg.

Dasatinib deve ser utilizado com precaução em doentes que têm ou podem desenvolver prolongamento do intervalo QTc. Incluem-se doentes com hipocaliemia ou hipomagnesemia, doentes com síndrome do segmento QT largo congénito, doentes a tomar medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que conduzem ao prolongamento do intervalo QT e terapêutica de antraciclina com doses elevadas cumulativas. A hipocaliemia e a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de dasatinib.

Reações adversas cardíacas

Dasatinib foi estudado num estudo clínico aleatorizado de 519 doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada que incluiu doentes com doença cardíaca prévia. Em doentes a tomar dasatinib foram notificadas reações adversas cardíacas de insuficiência cardíaca congestiva/ afeção cardíaca, efusão pericárdica, arritmias, palpitações, prolongamento do intervalo QT e enfarte do miocárdio (incluindo com desfecho fatal). As reações adversas cardíacas foram mais frequentes em doentes com fatores de risco ou antecedentes de doença cardíaca. Os doentes com fatores de risco (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes) ou antecedentes de doença cardíaca (ex. intervenção coronária percutânea prévia, doença da artéria coronária documentada) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas clínicos consistentes com afeção cardíaca tais como dor torácica, dispneia e diaforese.

Se estes sinais clínicos ou sintomas se desenvolverem, é aconselhável que os médicos interrompam a administração de dasatinib e considerem a necessidade de tratamento específico alternativo para a LMC. Após resolução, deve ser realizada uma avaliação funcional antes de retomar o tratamento com dasatinib. Dasatinib pode ser retomado na dose original em caso de reações adversas ligeiras/moderadas (\leq grau 2) e retomado com a redução de um nível na dose em caso de reações adversas (\geq grau 3) (ver secção 4.2). Os doentes que continuem o tratamento devem ser monitorizados periodicamente.

Nos estudos clínicos não foram incluídos doentes com doença cardiovascular significativa ou não controlada.

Microangiopatia trombótica (MAT)

Os inibidores da tirosina cinase BCR-ABL foram associados a microangiopatia trombótica (MAT), incluindo reportes de casos individuais para SPRYCEL (ver secção 4.8). Se os achados laboratoriais ou clínicos associados à MAT ocorrerem num doente que esteja a receber SPRYCEL, o tratamento com SPRYCEL deve ser descontinuado e deve ser feita uma avaliação completa da MAT, incluindo a atividade da ADAMTS13 e a determinação do anticorpo anti-ADAMTS13. Se o anticorpo anti-ADAMTS13 estiver elevado em conjunto com uma baixa atividade de ADAMTS13, o tratamento com SPRYCEL não deve ser retomado.

Reativação da hepatite B

A reativação da hepatite B ocorreu em doentes portadores crónicos do vírus depois de estes terem recebido tratamento com inibidores das tirosinacinas BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte. Antes de iniciarem o tratamento com SPRYCEL os doentes devem realizar testes para a presença de infeção por VHB. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da hepatite B antes de se iniciar o tratamento em doentes com serologia positiva para hepatite B (incluindo os doentes com a doença ativa) e em doentes que obtenham um teste positivo de infeção por VHB durante o tratamento. Os portadores de VHB que necessitem de tratamento com SPRYCEL devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de infeção ativa por VHB ao longo de toda a terapêutica e durante vários meses após o fim da mesma (ver secção 4.8).

Efeitos no crescimento e desenvolvimento em doentes pediátricos

Nos ensaios pediátricos de SPRYCEL em doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica resistentes/intolerantes a imatinib e em doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica sem tratamento prévio após pelo menos 2 anos de tratamento, foram notificados acontecimentos adversos relacionados com o tratamento, associados ao crescimento e desenvolvimento ósseo em 6 (4,6%) doentes, um dos quais era de intensidade grave (atraso de crescimento de grau 3). Estes 6 casos incluíram casos de epífises com atraso na fusão, osteopenia, atraso no crescimento e ginecomastia (ver secção 5.1). Estes resultados são difíceis de interpretar no contexto de doenças crónicas, como a LMC, e exigem acompanhamento a longo prazo.

Nos ensaios pediátricos de SPRYCEL em associação com quimioterapia em doentes pediátricos com LLA Ph+ recentemente diagnosticados, após um máximo de 2 anos de tratamento, foram notificados acontecimentos adversos relacionados com o tratamento, associados ao crescimento e desenvolvimento ósseo em 1 (0,6%) doente. Este caso foi uma osteopenia de Grau 1.

Em doentes pediátricos tratados com SPRYCEL em ensaios clínicos foi observado atraso no crescimento (ver secção 4.8). Após no máximo 2 anos de tratamento, foi observada uma tendência de diminuição na altura esperada, no mesmo grau observado com o uso de quimioterapia isolada, sem afetar o peso e o IMC esperados e sem associação com anomalias hormonais ou outros parâmetros laboratoriais. Recomenda-se a monitorização do crescimento e desenvolvimento ósseo em doentes pediátricos.

Excipientes

Sódio

Este medicamento contém 2,1 mg de sódio por ml de suspensão oral de SPRYCEL. Na dose máxima diária de 16 ml de suspensão oral, isto é equivalente a 1,7% da dose diária máxima de 2 g de sódio por adulto recomendada pela OMS.

Sacarose

O pó para suspensão oral SPRYCEL contém aproximadamente 0,29 g/ml de sacarose após a reconstituição com água. No caso da dose pediátrica recomendada, a suspensão oral SPRYCEL contém 1,17 gramas de sacarose por 40 mg de dasatinib e 4,37 gramas de sacarose por 150 mg de dasatinib. Isto deve ser tomado em consideração no caso de doentes com diabetes mellitus.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Pode ser prejudicial para os dentes.

Ácido benzóico e benzoatos

SPRYCEL contém 0,25 mg de ácido benzóico em cada ml de suspensão oral e 0,25 mg de benzoato de sódio em cada ml de suspensão oral.

O ácido benzoico/sal de benzoato pode aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) em recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

Álcool benzílico

SPRYCEL contém 0,017 mg de álcool benzílico em cada ml de suspensão oral.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Monitorize os sintomas respiratórios de doentes com menos de 3 anos de idade.

SPRYCEL não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com dasatinib (ver secção 4.6). Aconselhe as doentes que estão grávidas, ou que possam engravidar, sobre o risco potencial para o feto com o dasatinib e o excipiente álcool benzílico, que se podem acumular com o tempo e causar acidose metabólica.

Utilizar com cuidado em doentes com compromisso renal ou hepático, pois o álcool benzílico pode acumular-se com o tempo e causar acidose metabólica.

Dióxido de enxofre (E220)

Pode causar raras reações graves de hipersensibilidade e broncoespasmo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias ativas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de dasatinib

Estudos *in vitro* indicam que dasatinib é um substrato da CYP3A4. A utilização concomitante de dasatinib com medicamentos ou substâncias que inibem potentemente a CYP3A4 (ex. cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina, sumo de toranja) pode aumentar a exposição a dasatinib. Consequentemente, não é recomendada a administração sistêmica de inibidores potentes da CYP3A4 em doentes a receber dasatinib (ver secção 4.2).

Com base em experiências *in vitro*, com concentrações clinicamente relevantes, a ligação de dasatinib às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 96%. Não foram realizados estudos para avaliar a interação de dasatinib com outros medicamentos que se ligam às proteínas. Desconhece-se o potencial para deslocamento e a sua relevância clínica.

Substâncias ativas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de dasatinib

Quando dasatinib foi administrado após 8 tomas diárias, à noite, de 600 mg de rifampicina, um potente indutor da CYP3A4, a AUC de dasatinib diminuiu cerca de 82%. Outros medicamentos que induzem a atividade da CYP3A4 (ex. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou preparações à base de plantas contendo *Hypericum perforatum*, também conhecido por Hipericão) podem aumentar também o metabolismo e diminuir as concentrações plasmáticas de dasatinib. Consequentemente, não é recomendado o uso concomitante de indutores potentes da CYP3A4 com dasatinib. Nos doentes a quem a rifampicina ou outros indutores da CYP3A4 estejam indicados devem ser utilizados medicamentos alternativos com menor potencial de indução enzimática. O uso concomitante de dexametasona, um indutor fraco do CYP3A4, com dasatinib é permitido; Prevê-se que a AUC de dasatinib diminua aproximadamente 25% com o uso concomitante de dexametasona, o que provavelmente não é clinicamente significativo.

Antagonistas dos recetores da histamina-2 e inibidores da bomba de protões

É provável que a supressão a longo prazo da secreção ácida gástrica pelos antagonistas dos recetores H₂ e inibidores da bomba de protões (ex. famotidina e omeprazol) reduza a exposição a dasatinib. Num estudo de dose única em indivíduos saudáveis, a administração de famotidina 10 horas antes de uma dose única de SPRYCEL reduziu a exposição a dasatinib em cerca de 61%. Num estudo de 14 indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de 100 mg de SPRYCEL 22 horas após omeprazol na dose de 40 mg durante 4 dias no estado estacionário, levou à redução da AUC de dasatinib em 43% e da C_{max} de dasatinib em 42%. Em doentes a receber terapêutica com SPRYCEL deve ser considerada a utilização de antiácidos em substituição dos antagonistas dos recetores H₂ ou dos inibidores da bomba de protões (ver secção 4.4).

Antiácidos

Os dados não clínicos demonstram que a solubilidade de dasatinib é dependente do pH. Em indivíduos saudáveis, o uso concomitante dos antiácidos hidróxido de alumínio/ hidróxido de magnésio com SPRYCEL reduziu a AUC de uma dose única de SPRYCEL em cerca de 55% e a C_{max} em 58%. Contudo, quando os antiácidos foram administrados 2 horas antes de uma dose única de SPRYCEL, não foram verificadas alterações relevantes na concentração de dasatinib ou na exposição a dasatinib. Consequentemente, os antiácidos podem ser administrados até 2 horas antes ou 2 horas após a administração de SPRYCEL (ver secção 4.4).

Substâncias ativas cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por dasatinib

A utilização concomitante de dasatinib e de um substrato da CYP3A4 pode aumentar a exposição ao substrato da CYP3A4. Num estudo em indivíduos saudáveis, uma dose única de 100 mg de dasatinib aumentou a AUC e C_{max} da exposição à simvastatina, um conhecido substrato da CYP3A4 em cerca de 20 e 37%, respetivamente. Não se pode excluir que o efeito seja maior após doses múltiplas de dasatinib. Consequentemente, os substratos da CYP3A4 conhecidos por terem uma margem terapêutica estreita (ex. astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo ou alcaloides

ergotamínicos [ergotamina, di-hidroergotamina]) devem ser administrados com precaução a doentes a receber dasatinib (ver secção 4.4).

Os dados *in vitro* indicam um potencial risco de interação com os substratos da CYP2C8, como as glitazonas.

População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

Tanto homens como mulheres sexualmente ativos, e mulheres com potencial para engravidar, devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Gravidez

Com base na experiência em seres humanos, dasatinib pode causar malformações congénitas, incluindo defeitos do tubo neural e efeitos farmacológicos prejudiciais no feto, quando administrado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). SPRYCEL não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com dasatinib. Se SPRYCEL for utilizado durante a gravidez, a doente deve ser avisada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Existe informação insuficiente/ limitada sobre a excreção de dasatinib no leite materno humano ou animal. Os dados físico-químicos e farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis de dasatinib apontam para a excreção de dasatinib no leite materno e não pode ser excluído o risco para o lactente. Durante o tratamento com SPRYCEL o aleitamento deve ser suspenso.

As mulheres grávidas ou a amamentar devem evitar a exposição ao pó para suspensão oral SPRYCEL.

Fertilidade

Em estudos com animais, a fertilidade de ratos machos e fêmeas não foi afetada pelo tratamento com dasatinib (ver secção 5.3). Os médicos e outros profissionais de saúde devem aconselhar os doentes do sexo masculino de idade adequada sobre os possíveis efeitos do SPRYCEL na fertilidade, e este aconselhamento pode incluir a consideração da deposição de esperma.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

SPRYCEL tem uma influência mínima na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes deverão ser alertados para a possibilidade de ocorrerem reações adversas, tais como tonturas e visão turva durante o tratamento com dasatinib. Consequentemente, deverá recomendar-se precaução na condução de veículos ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a SPRYCEL como terapêutica de agente único em todas as doses testadas em estudos clínicos (N = 2.900), incluindo 324 doentes adultos com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, 2.388 doentes adultos com LMC ou LLA Ph+ em fase crónica ou em fase avançada resistentes ou intolerantes ao imatinib, e 188 doentes pediátricos.

Em 2712 doentes com LMC em fase crónica, LMC em fase avançada ou LLA Ph+, a duração mediana da terapêutica foi de 19,2 meses (intervalo de 0 a 93,2 meses). Num ensaio aleatorizado em doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, a duração mediana da terapêutica foi de aproximadamente 60 meses. A duração mediana da terapêutica em 1.618 doentes adultos com fase crónica de LMC foi de 29 meses (intervalo de 0 a 92,9 meses). A duração mediana da terapêutica em 1094 doentes adultos com LMC em fase avançada ou LLA Ph+ foi de 6,2 meses (intervalo de 0 a

93,2 meses). Entre os 188 doentes em estudos pediátricos, a duração mediana da terapêutica foi de 26,3 meses (intervalo de 0 a 99,6 meses). No subgrupo de 130 doentes pediátricos com LMC em fase crónica tratados com SPRYCEL, a duração mediana da terapêutica foi de 42,3 meses (intervalo de 0,1 a 99,6 meses).

A maioria dos doentes tratados com SPRYCEL teve reações adversas em alguma altura. Na população total de 2712 doentes adultos tratados com SPRYCEL, 520 (19%) tiveram reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento.

O perfil geral de segurança de SPRYCEL na população pediátrica com LMC Ph+ em fase crónica foi semelhante ao da população adulta, independentemente da formulação, com a exceção de não terem sido notificados efusão pericárdica, derrame pleural, edema pulmonar ou hipertensão pulmonar na população pediátrica. Dos 130 doentes pediátricos com LMC em fase crónica tratados com SPRYCEL, 2 (1,5%) apresentaram reações adversas que levaram à interrupção do tratamento.

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas que se seguem, excluindo as alterações laboratoriais, foram notificadas em doentes tratados com SPRYCEL como terapêutica de agente único, nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização (Quadro 5). Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 5: Resumo em formato tabular das reações adversas

Infeções e infestações	
<i>Muito frequentes</i>	infecção (incluindo bacteriana, viral, fúngica, não-especificada)
<i>Frequentes</i>	pneumonia (incluindo bacteriana, viral e fúngica), infeção/inflamação do aparelho respiratório superior, infeção pelo vírus do herpes (incluindo citomegalovírus - CMV) infeção enterocolítica, sepsis (incluindo casos pouco frequentes com desfechos fatais)
<i>Desconhecidas</i>	reativação da hepatite B
Doenças do sangue e do sistema linfático	
<i>Muito frequentes</i>	mielossupressão (incluindo anemia, neutropenia, trombocitopenia)
<i>Frequentes</i>	neutropenia febril
<i>Pouco frequentes</i>	linfadenopatia, linfopenia
<i>Raras</i>	aplasia dos glóbulos vermelhos puros
Doenças do sistema imunitário	
<i>Pouco frequentes</i>	hipersensibilidade (incluindo eritema nodoso)
<i>Raras</i>	choque anafilático
Doenças endócrinas	
<i>Pouco frequentes</i>	hipotireoidismo
<i>Raras</i>	hipertireoidismo, tiroidite
Doenças do metabolismo e da nutrição	
<i>Frequentes</i>	perturbações do apetite ^a , hiperuricemia
<i>Pouco frequentes</i>	síndrome de lise tumoral, desidratação, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia
<i>Raras</i>	diabetes mellitus

Perturbações do foro psiquiátrico	
<i>Frequentes</i>	depressão, insónia
<i>Pouco frequentes</i>	ansiedade, estado confusional, labilidade emotiva, libido diminuída
Doenças do sistema nervoso	
<i>Muito frequentes</i>	cefaleias
<i>Frequentes</i>	neuropatia (incluindo neuropatia periférica), tonturas, disgeusia, sonolência
<i>Pouco frequentes</i>	hemorragia do SNC ^{*b} , síncope, tremor, amnésia, perturbação do equilíbrio
<i>Raras</i>	acidente cerebrovascular, acidente isquémico transitório, convulsões, neurite ótica, paralisia do VII nervo, demência, ataxia
Afeções oculares	
<i>Frequentes</i>	alterações da visão (incluindo perturbação da visão, visão turva e acuidade visual reduzida), secura ocular
<i>Pouco frequentes</i>	insuficiência visual, conjuntivite, fotofobia, lágrimas em excesso
Afeções do ouvido e do labirinto	
<i>Frequentes</i>	acufenos
<i>Pouco frequentes</i>	défice auditivo, vertigens
Cardiopatias	
<i>Frequentes</i>	insuficiência cardíaca congestiva/afeção cardíaca ^{*c} , efusão pericárdica*, arritmia (incluindo taquicardia), palpitações
<i>Pouco frequentes</i>	enfarte do miocárdio (incluindo desfechos fatais)*, intervalo QT prolongado*, pericardite, arritmia ventricular (incluindo taquicardia ventricular), angina de peito, cardiomegalia, onda T de ECG anómala, troponina aumentada
<i>Raras</i>	coração pulmonar, miocardite, síndrome coronário agudo, paragem cardíaca, prolongamento PR do ECG, doença da artéria coronária, pleuropericardite
<i>Desconhecidas</i>	fibrilhação auricular/flutter auricular
Vasculopatias	
<i>Muito frequentes</i>	hemorragia ^{*d}
<i>Frequentes</i>	hipertensão, rubor
<i>Pouco frequentes</i>	hipotensão, tromboflebite, trombose
<i>Raras</i>	trombose de veia profunda, embolia, livedo reticular
<i>Desconhecidas</i>	microangiopatia trombótica
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
<i>Muito frequentes</i>	derrame pleural*, dispneia
<i>Frequentes</i>	edema pulmonar*, hipertensão pulmonar*, infiltração pulmonar, pneumonite, tosse
<i>Pouco frequentes</i>	hipertensão arterial pulmonar, broncospasmo, asma, quilotórax*
<i>Raras</i>	embolia pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória aguda
<i>Desconhecidas</i>	doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	
<i>Muito frequentes</i>	diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal
<i>Frequentes</i>	hemorragia gastrointestinal*, colite (incluindo colite neutropénica), gastrite, inflamação das mucosas (incluindo mucosite/estomatite), dispepsia, distensão abdominal, obstipação, patologias dos tecidos moles da boca
<i>Pouco frequentes</i>	pancreatite (incluindo pancreatite aguda), úlcera gastrointestinal superior, esofagite, ascite*, fissura anal, disfagia, afeção de refluxo gastroesofágico
<i>Raras</i>	gastroenteropatia com perda de proteínas, íleo, fístula anal
<i>Desconhecidas</i>	hemorragia gastrointestinal fatal*

Afeções hepatobiliares	
<i>Pouco frequentes</i>	hepatite, colecistite, colestase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
<i>Muito frequentes</i>	erupção cutânea ^e
<i>Frequentes</i>	alopécia, dermatite (incluindo eczema), prurido, acne, pele seca, urticária, hiperidrose
<i>Pouco frequentes</i>	dermatose neutrófila, fotossensibilidade, doenças da pigmentação, paniculite, úlceras cutâneas, patologias bolhosas, afeções das unhas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alterações capilares
<i>Raras</i>	vasculite leucocitoclástica, fibrose dérmica
<i>Desconhecidas</i>	Síndrome de Stevens-Johnson ^f
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
<i>Muito frequentes</i>	dor musculoesquelética ^g
<i>Frequentes</i>	artralgia, mialgia, fraqueza muscular, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular
<i>Pouco frequentes</i>	rabdomiólise, osteonecrose, inflamação muscular, tendinite, artrite
<i>Raras</i>	epífises com atraso na fusão, ^h atraso no crescimento ^h
Doenças renais e urinárias	
<i>Pouco frequentes</i>	compromisso renal (incluindo insuficiência renal), frequência da micção, proteinúria
<i>Desconhecidas</i>	síndrome nefrótico
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	
<i>Raras</i>	aborto
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
<i>Pouco frequentes</i>	ginecomastia, perturbação menstrual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
<i>Muito frequentes</i>	edema periférico ⁱ , fadiga, pirexia, face edematosa ^j
<i>Frequentes</i>	astenia, dor, dor torácica, edema generalizado ^{*k} , arrepios
<i>Pouco frequentes</i>	mal-estar geral, outro edema superficial ^l
<i>Raras</i>	alteração progressiva da marcha
Exames complementares de diagnóstico	
<i>Frequentes</i>	perda de peso, ganho de peso
<i>Pouco frequentes</i>	creatinafosfoquinase no sangue aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
<i>Frequentes</i>	contusão

^a Inclui apetite diminuído, saciedade antecipada, apetite aumentado.

^b Inclui hemorragia do sistema nervoso central, hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hematoma extradural, hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral hemorrágico, hemorragia subaracnoide, hematoma subdural e hemorragia subdural.

^c Inclui peptídeo natriurético cerebral aumentado, disfunção ventricular, disfunção ventricular esquerda, disfunção ventricular direita, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca crónica, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, cardiomiopatia congestiva, disfunção diastólica, fração de ejeção diminuída e insuficiência ventricular, insuficiência ventricular esquerda, insuficiência ventricular direita, e hipocinesia ventricular.

^d Exclui hemorragia gastrointestinal e hemorragia do SNC; estas reações adversas são notificadas, respetivamente, na classe das doenças gastrointestinais e na classe das doenças do sistema nervoso central.

^e Inclui erupção medicamentosa, eritema, eritema multiforme, eritema, erupção cutânea exfoliativa, eritema generalizado, erupção cutânea genital, erupção cutânea pelo calor, milia, miliária, psoríase pustulosa, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesicular, descamação da pele, irritação cutânea, erupção tóxica da pele, urticária vesiculosa e erupção cutânea vasculítica.

^f No período de pós-comercialização, foram notificados casos individuais de Síndrome de Stevens-Johnson. Não foi possível determinar se estas reações adversas mucocutâneas estavam diretamente relacionadas com SPRYCEL ou com medicamentos concomitantes.

- g dor musculoesquelética reportada durante ou após descontinuação do tratamento
- ^h Frequência notificada como comum em estudos pediátricos.
- ⁱ Edema gravitacional, edema localizado, edema periférico.
- ^j Edema conjuntival, edema do olho, inchaço do olho, edema da pálpebra, face edematosa, edema do lábio, edema macular, edema da boca, edema da órbita, edema periorbital, tumefação da face.
- ^k Sobrecarga de volume de líquidos, retenção de líquidos, edema gastrointestinal, edema generalizado, inchaço periférico, edema, edema devido a doença cardíaca, efusão perinefrítica, efusão pós-procedimento, edema visceral.
- ^l Inchaço genital, edema no local de incisão, edema genital, edema peniano, inchaço peniano, edema escrotal, inchaço da pele, inchaço testicular, inchaço vulvovaginal.
- * Para detalhes adicionais, ver secção "Descrição de reações adversas selecionadas"

Descrição de reações adversas selecionadas

Mielossupressão

O tratamento com SPRYCEL está associado a anemia, neutropenia e trombocitopenia. Estas ocorrem precocemente e com maior frequência nos doentes com LMC em fase avançada ou LLA Ph+ do que com LMC em fase crónica (ver secção 4.4).

Hemorragia

Em doentes a tomar SPRYCEL foram notificadas reações adversas relacionados com o fármaco, que variaram desde petéquias e epistaxe a hemorragias gastrointestinais de grau 3 ou 4 e hemorragias do SNC (ver secção 4.4).

Retenção de líquidos

As reações adversas diversas, tais como derrame pleural, ascite, edema pulmonar e efusão pericárdica com ou sem edema superficial, podem ser descritas coletivamente como "retenção de líquidos". No estudo de LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, após um acompanhamento mínimo de 60 meses, as reações adversas de retenção de líquidos relacionados com dasatinib incluíram derrame pleural (28%), edema superficial (14%), hipertensão pulmonar (5%), edema generalizado (4%) e efusão pericárdica (4%). Insuficiência cardíaca congestiva/afeção cardíaca e edema pulmonar foram notificados em < 2% dos doentes.

A taxa cumulativa de derrame pleural (todos os graus) relacionado com dasatinib ao longo do tempo foi de 10% aos 12 meses, 14% aos 24 meses, 19% aos 36 meses, 24% aos 48 meses e 28% aos 60 meses. Um total de 46 doentes tratados com dasatinib teve derrame pleural recorrente. Dezassete doentes tiveram 2 reações adversas em separado, 6 tiveram 3 reações adversas, 18 tiveram 4 e 8 reações adversas, e 5 tiveram >8 episódios de derrame pleural.

A mediana de tempo para o primeiro derrame pleural de grau 1 ou 2 relacionado com dasatinib foi 114 semanas (intervalo: 4 a 299 semanas). Menos de 10% dos doentes com derrame pleural teve derrame pleural grave (grau 3 ou 4) relacionado com dasatinib. A mediana de tempo para a primeira ocorrência de derrame pleural relacionada com dasatinib de grau ≥ 3 foi 175 semanas (intervalo: 114 a 274 semanas). A mediana de duração de derrame pleural relacionado com dasatinib (todos os graus) foi 283 dias (≈ 40 semanas).

O derrame pleural foi habitualmente reversível e controlado pela interrupção do tratamento com SPRYCEL e utilização de diuréticos ou outras medidas de suporte adequadas (ver secções 4.2 e 4.4). Dos doentes a receber dasatinib com derrame pleural (n=73), 45 (62%) tiveram interrupção da dose e 30 (41%) tiveram redução da dose. Adicionalmente, 34 (47%) receberam diuréticos, 23 (32%) receberam corticosteroides e 20 (27%) receberam concomitantemente diuréticos e corticosteroides. Nove (12%) doentes foram sujeitos a toracocentese terapêutica.

Seis por cento dos doentes tratados com dasatinib interromperam o tratamento devido a reações adversas relacionadas com derrame pleural.

O derrame pleural não impediu a capacidade dos doentes obterem resposta. Dos doentes tratados com dasatinib com derrame pleural, 96% alcançaram a RCyC, 82% alcançaram a PRM, e 50% alcançaram a MR4.5, apesar da interrupção e dos ajustamentos de dose.

Ver a secção 4.4 para mais informação acerca de doentes com LMC em fase crónica e LMC em fase avançada ou LLA Ph+.

Foram notificados casos de quilotórax em doentes com derrame pleural. Alguns casos de quilotórax foram resolvidos com a descontinuação, interrupção ou redução da dose de dasatinib, mas a maioria dos casos também necessitou de tratamento adicional.

Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Tem sido notificada HAP (hipertensão arterial pulmonar pré-capilar confirmada por cateterização cardíaca direita) em associação ao tratamento com dasatinib. Nestes casos, foi notificada HAP após o início do tratamento com dasatinib, inclusive após mais de um ano de tratamento. Os doentes com HAP notificada durante o tratamento com dasatinib, frequentemente estavam a tomar medicamentos concomitantes ou tinham outras comorbilidades, para além da doença maligna subjacente. Nos doentes com HAP foi observada melhoria nos parâmetros hemodinâmicos e clínicos após a cessação da terapêutica com dasatinib.

Prolongamento do intervalo QT

No estudo de fase III em doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, um doente (< 1%) tratado com SPRYCEL teve um QTcF > 500 mseg após um acompanhamento mínimo de 12 meses (ver secção 4.4). Após um acompanhamento mínimo de 60 meses não foram notificados doentes adicionais com um QTcF > 500 mseg.

Em 5 estudos clínicos de fase II em doentes com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib, foram obtidos ECGs repetidos no início e durante o tratamento em pontos temporais pré-especificados e analisados centralmente para 865 doentes a receber 70 mg de SPRYCEL duas vezes por dia. O intervalo QT foi corrigido para a frequência cardíaca pelo método de Fridericia. Em todos os pontos temporais pós-dose no dia 8, as alterações médias no intervalo QTcF a partir do valor inicial foram de 4 - 6 mseg, com intervalos de confiança superiores a 95% < 7 mseg associados. Dos 2.182 doentes com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib que receberam SPRYCEL em estudos clínicos, 15 (1%) tiveram prolongamento QTc notificado como reacção adversa. Vinte e um doentes (1%) tiveram um QTcF > 500 mseg (ver secção 4.4).

Reacções adversas cardíacas

Os doentes com fatores de risco ou antecedentes de doença cardíaca devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas consistentes com afeção cardíaca e devem ser avaliados e tratados adequadamente (ver secção 4.4).

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B associada a ITC BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte (ver secção 4.4).

No estudo de fase III de optimização da dose em doentes com LMC em fase crónica com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib (duração mediana do tratamento de 30 meses), a incidência de derrame pleural e insuficiência cardíaca congestiva/afeção cardíaca foi inferior nos doentes tratados com 100 mg de SPRYCEL uma vez por dia do que nos tratados com 70 mg de SPRYCEL duas vezes por dia. A mielossupressão também foi notificada menos frequentemente no grupo de tratamento com 100 mg uma vez por dia (ver Alterações nos valores dos testes laboratoriais abaixo). A mediana de duração da terapêutica no grupo de tratamento com 100 mg uma vez por dia foi de 37 meses (intervalo 1-91 meses). As taxas cumulativas de reacções adversas seleccionadas que foram reportadas com a dose inicial recomendada de 100 mg uma vez por dia são mostradas no Quadro 6a

Quadro 6a: Reações adversas seleccionadas notificadas num estudo de fase III de otimização da dose (LMC em fase crónica intolerante ou resistente a imatinib)^a

	Acompanhamento mínimo de 2 anos		Acompanhamento mínimo de 5 anos		Acompanhamento mínimo de 7 anos	
	Todos os graus	Grau 3/4	Todos os graus	Grau 3/4	Todos os graus	Grau 3/4
Termo preferencial	Percentagem (%) de doentes					
Diarreia	27	2	28	2	28	2
Retenção de líquidos	34	4	42	6	48	7
Edema superficial	18	0	21	0	22	0
Derrame pleural	18	2	24	4	28	5
Edema generalizado	3	0	4	0	4	0
Efusão pericárdica	2	1	2	1	3	1
Hipertensão pulmonar	0	0	0	0	2	1
Hemorragia	11	1	11	1	12	1
Hemorragia gastrointestinal	2	1	2	1	2	1

^a Resultados de um estudo de Fase III de otimização de dose notificados na população com a dose inicial recomendada de 100 mg uma vez por dia (n=165)

No estudo de fase III de otimização da dose em doentes com LMC em fase avançada e LLA Ph+ a duração mediana do tratamento foi de 14 meses para a LMC em fase acelerada, 3 meses para a LMC blástica mieloide, 4 meses para a LMC blástica linfóide e 3 meses para LLA Ph+. As reações adversas seleccionadas que foram reportadas com a dose inicial recomendada de 140 mg uma vez por dia são mostradas no Quadro 6b. Um regime com uma dose de 70 mg duas vezes por dia foi também estudado. O regime terapêutico com 140 mg uma vez por dia mostrou um perfil de eficácia comparável ao de 70 mg duas vezes por dia, mas um perfil de segurança mais favorável.

Quadro 6b: Reações adversas seleccionadas notificadas num estudo de fase III de otimização da dose: LMC em fase avançada e LLA Ph+^a

	140 mg uma vez por dia n = 304	
	Todos os graus	Grau 3/4
Termo preferencial	Percentagem (%) de doentes	
Diarreia	28	3
Retenção de líquidos	33	7
Edema superficial	15	< 1
Derrame pleural	20	6
Edema generalizado	2	0
Insuficiência cardíaca congestiva /afeção cardíaca ^b	1	0
Efusão pericárdica	2	1
Edema pulmonar	1	1
Hemorragia	23	8
Hemorragia gastrointestinal	8	6

^a Resultados de estudo de fase III de otimização da dose com a dose inicial recomendada de 140 mg uma vez por dia (n=304) na população no final dos 2 anos de acompanhamento.

^b Inclui disfunção ventricular, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, cardiomiopatia congestiva, disfunção diastólica, fração de ejeção diminuída e insuficiência ventricular.

Além disso, houve dois estudos num total de 161 doentes pediátricos com LLA Ph+ em que SPRYCEL foi administrado em associação com quimioterapia. No estudo principal, 106 doentes pediátricos receberam SPRYCEL em associação com quimioterapia num regime posológico contínuo. No estudo de suporte, de 55 doentes pediátricos, 35 receberam SPRYCEL em associação com

quimioterapia num regime posológico descontínuo (duas semanas após o tratamento, seguido de uma a duas semanas de descanso) e 20 receberam SPRYCEL em associação com quimioterapia num regime posológico contínuo. Entre os 126 doentes pediátricos com LLA Ph+ tratados com SPRYCEL num regime posológico contínuo, a duração mediana da terapêutica foi de 23,6 meses (intervalo de 1,4 a 33 meses).

Dos 126 doentes pediátricos com LLA Ph+ em regime posológico contínuo, 2 (1,6%) apresentaram reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento. As reações adversas notificadas nestes dois estudos pediátricos com uma frequência $\geq 10\%$ em doentes num regime posológico contínuo são mostradas no Quadro 7. É importante ressaltar que o derrame pleural foi notificado em 7 (5,6%) doentes nesse grupo e, portanto, não está incluído no quadro.

Quadro 7: Reações adversas notificadas em $\geq 10\%$ dos doentes pediátricos com LLA Ph+ tratados com SPRYCEL num regime posológico contínuo em associação com quimioterapia (N = 126)^a

Reação adversa	Percentagem (%) de doentes	
	Todos os graus	Grau 3/4
neutropenia febril	27,0	26,2
Náuseas	20,6	5,6
Vómitos	20,6	4,8
Dor abdominal	14,3	3,2
Diarreia	12,7	4,8
Pirexia	12,7	5,6
Cefaleias	11,1	4,8
Diminuição do apetite	10,3	4,8
Fadiga	10,3	0

^a No estudo principal, entre um total de 106 doentes, 24 doentes receberam o pó para suspensão oral pelo menos uma vez, 8 dos quais receberam exclusivamente a formulação pó para suspensão oral.

Alterações nos valores dos testes laboratoriais

Hematologia

No estudo de fase III de LMC em fase crónica recentemente diagnosticada foram notificadas as seguintes alterações laboratoriais de grau 3 ou 4 nos doentes a tomar SPRYCEL, após um acompanhamento mínimo de 12 meses: neutropenia (21%), trombocitopenia (19%) e anemia (10%). Após um acompanhamento mínimo de 60 meses, as taxas cumulativas de neutropenia, trombocitopenia e anemia foram 29%, 22% e 13%, respetivamente.

Nos doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada tratados com SPRYCEL que tiveram mielossupressão de grau 3 ou 4, a recuperação geralmente ocorreu após breves interrupções da dose e/ou reduções, e em 1,6% dos doentes houve interrupção permanente do tratamento após 12 meses de acompanhamento mínimo. As taxas cumulativas de interrupção permanente devidas a mielossupressão de grau 3 ou 4 foram 2,3% ao fim de um mínimo de 60 meses de acompanhamento.

Nos doentes com LMC com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib, as citopenias (trombocitopenia, neutropenia e anemia) foram um achado consistente. No entanto, a ocorrência de citopenias foi também claramente dependente da fase da doença. No Quadro 8 apresenta-se a frequência de alterações hematológicas de grau 3 e 4.

Quadro 8: Alterações hematológicas grau CTC 3/ 4 nos estudos clínicos em doentes com resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib ^a

	Fase crónica (n= 165) ^b	Fase acelerada (n= 157) ^c	Fase blástica mielóide (n= 74) ^c	Fase blástica linfoide e LLA Ph+ (n= 168) ^c
Percentagem (%) de doentes				
Parâmetros hematológicos				
Neutropenia	36	58	77	76
Trombocitopenia	23	63	78	74
Anemia	13	47	74	44

^a Resultados de estudo de fase III de otimização da dose aos 2 anos de acompanhamento.

^b Resultados do estudo CA180-034 com a dose inicial recomendada de 100 mg uma vez por dia.

^c Resultados do estudo CA180-035 com a dose inicial recomendada de 140 mg uma vez por dia.

Graus CTC: neutropenia (Grau 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, Grau 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenia (Grau 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, Grau 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemia (hemoglobina Grau 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, Grau 4 < 65 g/l).

As citopenias cumulativas de grau 3 ou 4 em doentes tratados com 100 mg uma vez ao dia foram semelhantes nos anos 2 e 5, incluindo: neutropenia (35% vs. 36%), trombocitopenia 23% vs. 24%) e anemia (13% vs. 13%).

Em doentes que tiveram mielossupressão de grau 3 ou 4, a recuperação geralmente ocorreu após breves interrupções da dose e/ou redução da dose e a interrupção permanente do tratamento ocorreu em 5% dos doentes. A maioria dos doentes continuou o tratamento sem evidência adicional de mielossupressão.

Bioquímica

No estudo de LMC em fase crónica recentemente diagnosticada, foram notificadas hipofosfatemia de grau 3 ou 4 em 4% dos doentes tratados com SPRYCEL e, em $\leq 1\%$ dos doentes, elevações de grau 3 ou 4 das transaminases, creatinina e bilirrubina, após um acompanhamento mínimo de 12 meses. Ao fim de 60 meses de acompanhamento mínimo, as taxas cumulativas de hipofosfatemia de grau 3 ou 4 foram 7%, elevações de grau 3 ou 4 da creatinina e bilirrubina foram 1% e elevações de grau 3 ou 4 das transaminases permaneceram 1%. Não houve interrupções da terapia com SPRYCEL devido a estes parâmetros bioquímicos laboratoriais.

2 anos de acompanhamento

Foram notificados aumentos nas transaminases ou bilirrubina de grau 3 ou 4 em 1% dos doentes com LMC em fase crónica (resistentes ou intolerantes a imatinib), mas os aumentos foram notificados com frequência aumentada em 1 a 7% dos doentes com fase avançada da LMC e LLA Ph+. Geralmente foi controlada com a redução ou interrupção da dose. No estudo de fase III de otimização da dose na LMC em fase crónica, foram notificados aumentos nas transaminases ou bilirrubina de grau 3 ou 4 em $\leq 1\%$ dos doentes com incidência baixa similar nos quatro grupos de tratamento. No estudo de fase III de otimização da dose na fase avançada da LMC e LLA Ph+, foram notificados aumentos nas transaminases ou bilirrubina de grau 3 ou 4 em 1% a 5% dos doentes em todos os grupos de tratamento.

Aproximadamente 5% dos doentes tratados com SPRYCEL que tinham níveis basais normais tiveram hipocalcemia transitória grau 3 ou 4 em alguma altura do decurso do estudo. Em geral não houve associação da diminuição do cálcio com os sintomas clínicos. Os doentes a desenvolver hipocalcemia de grau 3 ou 4 frequentemente recuperaram com suplementos de cálcio orais. Foram notificados hipocalcemia de grau 3 ou 4, hipocaliemia e hipofosfatemia em doentes em todas as fases de LMC, mas foram notificados com frequência aumentada em doentes com LMC em fase blástica mieloide ou linfoide e LLA Ph+. Foram notificadas elevações da creatinina de grau 3 ou 4 em $< 1\%$ dos doentes com LMC em fase crónica e foram notificadas com uma frequência aumentada de 1 a 4% dos doentes com LMC em fase avançada.

População pediátrica

O perfil de segurança de SPRYCEL administrado como terapêutica de agente único em doentes pediátricos com LMC Ph+ em fase crónica foi comparável ao perfil de segurança em adultos.

O perfil de segurança de SPRYCEL administrado em associação com quimioterapia em doentes pediátricos com LLA Ph+ foi consistente com o perfil de segurança conhecido de SPRYCEL em adultos e os efeitos esperados da quimioterapia, com exceção de uma menor taxa de efusão pleural nos doentes pediátricos em comparação com adultos.

Nos estudos pediátricos de LMC, as taxas das alterações laboratoriais foram consistentes com o perfil conhecido para parâmetros laboratoriais em adultos.

Nos estudos pediátricos de LLA, as taxas das alterações laboratoriais foram consistentes com o perfil conhecido para parâmetros laboratoriais em adultos, dentro do contexto de um doente com leucemia aguda recebendo um regime de quimioterapia de base.

População especial

Apesar do perfil de segurança de SPRYCEL em idosos ser similar ao da população mais jovem, é mais provável que os doentes com idade igual ou superior a 65 anos tenham reações adversas comuns tais como fadiga, derrame pleural, dispneia, tosse, hemorragia gastrointestinal baixa e alterações do apetite e é mais provável que tenham reações adversas menos frequentemente reportadas como distensão abdominal, tonturas, efusão pericárdica, insuficiência cardíaca congestiva e diminuição do peso, e devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência com a sobredosagem de SPRYCEL em estudos clínicos é limitada a casos isolados. A sobredosagem mais elevada com 280 mg por dia durante uma semana foi verificada em dois doentes, tendo ambos desenvolvido uma diminuição significativa na contagem plaquetária. Uma vez que dasatinib está associado a mielossupressão de grau 3 ou 4 (ver secção 4.4), os doentes que ingerirem mais do que a dose recomendada devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a mielossupressão e deve ser instituído tratamento de suporte adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EA02

Farmacodinâmica

Dasatinib inibe a atividade da cinase BCR-ABL e cinases da família SRC juntamente com um número de outras cinases oncogénicas seleccionadas, incluindo c-KIT, cinases do recetor da efrina (EPH) e recetor PDGFβ. Dasatinib é um inibidor potente subnanomolar da cinase BCR-ABL com atividade na concentração de 0,6-0,8 nM. Liga-se tanto à conformação inativa como ativa da enzima BCR-ABL.

Mecanismo de ação

In vitro, dasatinib é ativo nas linhagens celulares leucémicas representando as variantes da doença sensíveis e resistentes a imatinib. Estes estudos não clínicos mostram que dasatinib pode superar a resistência a imatinib resultante da sobre-expressão da BCR-ABL, mutações no domínio da cinase BCR-ABL, ativação de vias de sinalização alternativas envolvendo a família de cinases SRC (LYN, HCK), e sobre-expressão do gene de resistência a vários fármacos. Adicionalmente, dasatinib inibe a família de cinases SRC em concentrações subnanomolares.

In vivo, em experiências separadas usando modelos murinos de LMC, dasatinib preveniu a progressão de LMC crónica para a fase blástica e prolongou a sobrevivência dos ratinhos com crescimento de linhagens celulares derivadas de doentes com LMC, em vários locais, incluindo o sistema nervoso central.

Eficácia e segurança clínicas

No estudo de fase I foram observadas respostas hematológicas e citogenéticas em todas as fases da LMC e na LLA Ph+ nos primeiros 84 doentes tratados e seguidos até 27 meses. As respostas foram duráveis em todas as fases de LMC e LLA Ph+.

Foram realizados quatro estudos clínicos de fase II de braço único, não controlados, sem ocultação, para determinar a segurança e eficácia de dasatinib em doentes com LMC em fase crónica, acelerada ou blástica mieloide, que fossem resistentes ou intolerantes a imatinib. Foi conduzido um estudo aleatorizado não-comparativo em doentes em fase crónica, com insucesso ao tratamento inicial com 400 ou 600 mg de imatinib. A dose inicial de dasatinib foi de 70 mg duas vezes por dia. Foram permitidas modificações da dose para aumentar a atividade ou gerir a toxicidade (ver secção 4.2). Foram realizados dois estudos de fase III aleatorizados, sem ocultação, para avaliar a eficácia de dasatinib administrado uma vez por dia em comparação com dasatinib administrado duas vezes por dia. Adicionalmente, foi realizado um estudo de fase III aleatorizado, sem ocultação, comparativo, em doentes adultos com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada.

A eficácia de dasatinib baseia-se nas taxas de respostas hematológicas e citogenéticas.

A duração da resposta e as sobrevidas estimadas fornecem a evidência adicional de benefício clínico de dasatinib.

Foi avaliado um total de 2.712 doentes em estudos clínicos; destes 23% tinham ≥ 65 anos de idade e 5% tinham ≥ 75 anos de idade.

LMC em fase crónica - recentemente diagnosticada

Foi realizado um estudo internacional de fase III aleatorizado, multicêntrico, sem ocultação, comparativo, em doentes adultos com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada. Os doentes foram aleatorizados para receber 100 mg de SPRYCEL uma vez por dia ou 400 mg de imatinib uma vez por dia. O objetivo principal foi a taxa de resposta citogenética completa confirmada (RCyCc) em 12 meses. Os objetivos secundários incluíram tempo com RCyCc (medida de duração da resposta), tempo para RCyCc, taxa da principal resposta molecular (PRM), tempo para PRM, sobrevida sem progressão da doença e sobrevida global. Outros resultados relevantes de eficácia incluíram taxas de RCyC e de resposta molecular completa (RMC). O estudo está a decorrer.

Foi aleatorizado um total de 519 doentes para um grupo de tratamento: 259 para SPRYCEL e 260 para imatinib. As características no início foram bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento relativamente à idade (idade mediana foi de 46 anos para o grupo de SPRYCEL e de 49 anos para o grupo de imatinib com 10% e 11%, respetivamente, dos doentes com idade igual ou superior a 65 anos), sexo (44% e 37% de mulheres, respetivamente) e raça (51% e 55% de caucasianos, respetivamente; 42% e 37% de asiáticos, respetivamente). No início, a distribuição das pontuações de Hasford foi similar nos grupos de tratamento de SPRYCEL e de imatinib (risco baixo: 33% e 34%, respetivamente; risco intermédio: 48% e 47%, respetivamente; risco elevado: 19% e 19%, respetivamente).

Com um mínimo de 12 meses de acompanhamento, 85% dos doentes aleatorizados para o grupo de SPRYCEL e 81% dos doentes aleatorizados para o grupo de imatinib ainda estavam a receber o tratamento em primeira linha. A interrupção em 12 meses devido à progressão da doença ocorreu em 3% dos doentes tratados com SPRYCEL e 5% dos doentes tratados com imatinib.

Com um mínimo de 60 meses de acompanhamento, 60% dos doentes aleatorizados para o grupo de SPRYCEL e 63% dos doentes aleatorizados para o grupo de imatinib ainda estavam a receber o tratamento em primeira linha. A interrupção em 60 meses devido à progressão da doença ocorreu em 11% dos doentes tratados com SPRYCEL e 14% dos doentes tratados com imatinib.

Os resultados de eficácia estão apresentados no Quadro 9. Nos primeiros 12 meses de tratamento uma maior proporção estatisticamente significativa de doentes no grupo de SPRYCEL atingiu RCyCc em comparação com os doentes no grupo de imatinib. A eficácia de SPRYCEL foi consistentemente demonstrada entre os vários subgrupos, incluindo idade, sexo, e pontuação de Hasford no início.

Quadro 9: Resultados de eficácia de um estudo de fase III em doentes com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	valor de p
Taxa de resposta (95% IC)			
Resposta citogenética			
em 12 meses			
RCyCc ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
RCyC ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
em 24 meses			
RCyCc ^a	80,3%	74,2%	—
RCyC ^b	87,3%	82,3%	—
em 36 meses			
RCyCc ^a	82,6%	77,3%	—
RCyC ^b	88,0%	83,5%	—
em 48 meses			
RCyCc ^a	82,6%	78,5%	—
RCyC ^b	87,6%	83,8%	—
em 60 meses			
RCyCc ^a	83,0%	78,5%	—
RCyC ^b	88,0%	83,8%	—
Principal resposta molecular^c			
12 meses	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
24 meses	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 meses	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 meses	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 meses	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Taxa de risco (Hazard Ratio, HR)			
em 12 meses (99,99% IC)			
Tempo para RCyCc	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Tempo para PRM	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Duração da RCyCc	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
em 24 meses (95% IC)			
Tempo para RCyCc	1,49 (1,22-1,82)		—
Tempo para PRM	1,69 (1,34-2,12)		—
Duração da RCyCc	0,77 (0,55-1,10)		—
em 36 meses (95% IC)			
Tempo para RCyCc	1,48 (1,22-1,80)		—
Tempo para PRM	1,59 (1,28-1,99)		—
Duração da RCyCc	0,77 (0,53-1,11)		—
em 48 meses (95% IC)			
Tempo para RCyCc	1,45 (1,20-1,77)		—
Tempo para PRM	1,55 (1,26-1,91)		—
Duração da RCyCc	0,81 (0,56-1,17)		—
em 60 meses (95% IC)			
Tempo para RCyCc	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Tempo para PRM	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Duração da RCyCc	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Resposta citogenética completa confirmada (RCyCc) é definida como uma resposta observada em duas ocasiões consecutivas (com, pelo menos, 28 dias de intervalo).

^b Resposta citogenética completa (RCyC) é baseada numa única avaliação citogenética da medula óssea.

^c Principal resposta molecular (em qualquer tempo) foi definida como as taxas BCR-ABL $\leq 0,1\%$ por RQ-PCR em amostras do sangue periférico padronizadas para escala internacional. Estas são taxas cumulativas que representam o acompanhamento mínimo para o período de tempo especificado.

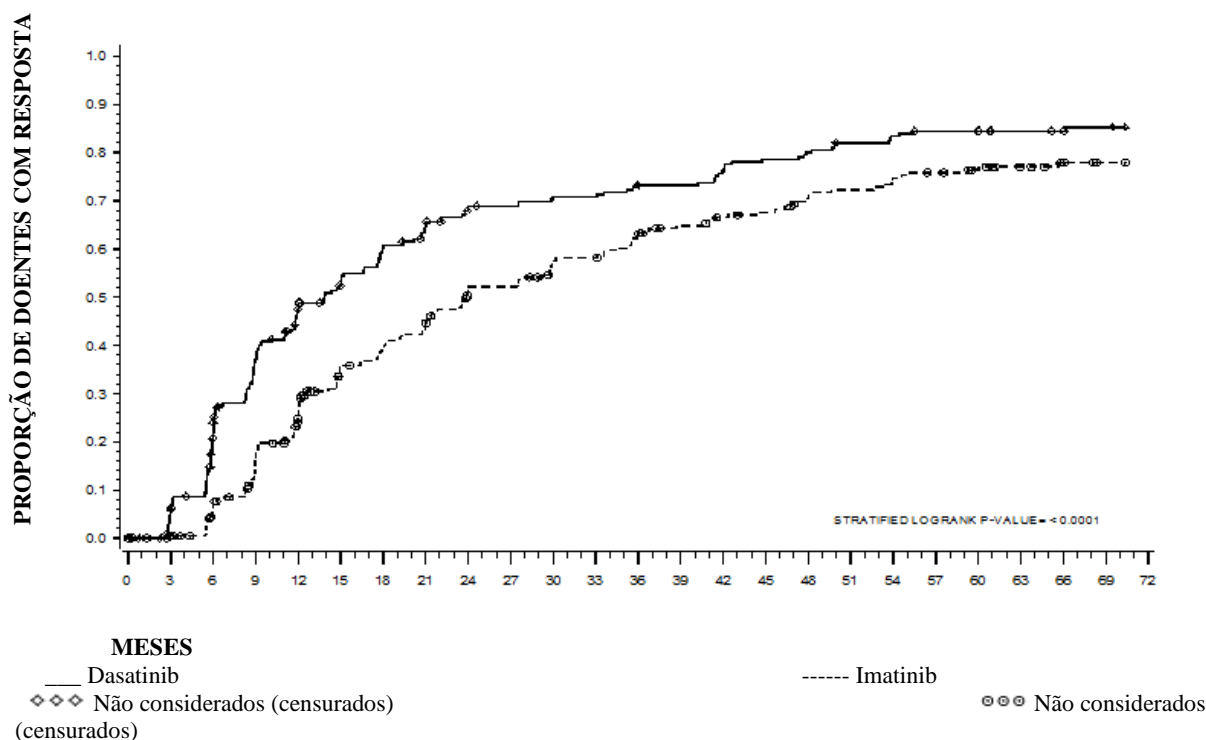
*Ajustado para pontuação de Hasford e indica significado estatístico num nível de confiança pré-definido.

IC = intervalo de confiança

Após 60 meses de acompanhamento, nos doentes com uma RCyC confirmada o tempo mediano para RCyCc foi de 3,1 meses no grupo de SPRYCEL e de 5,8 meses no grupo de imatinib. Após 60 meses de acompanhamento, nos doentes com uma PRM o tempo mediano para PRM foi de 9,3 meses no grupo de SPRYCEL e de 15,0 meses no grupo de imatinib. Estes resultados são consistentes com os observados aos 12, 24 e 36 meses.

O tempo para PRM é demonstrado graficamente na Figura 1. O tempo para PRM foi consistentemente mais curto nos doentes tratados com dasatinib do que nos doentes tratados com imatinib.

Figura 1: estimativa de Kaplan-Meier do tempo para principal resposta molecular (PRM)

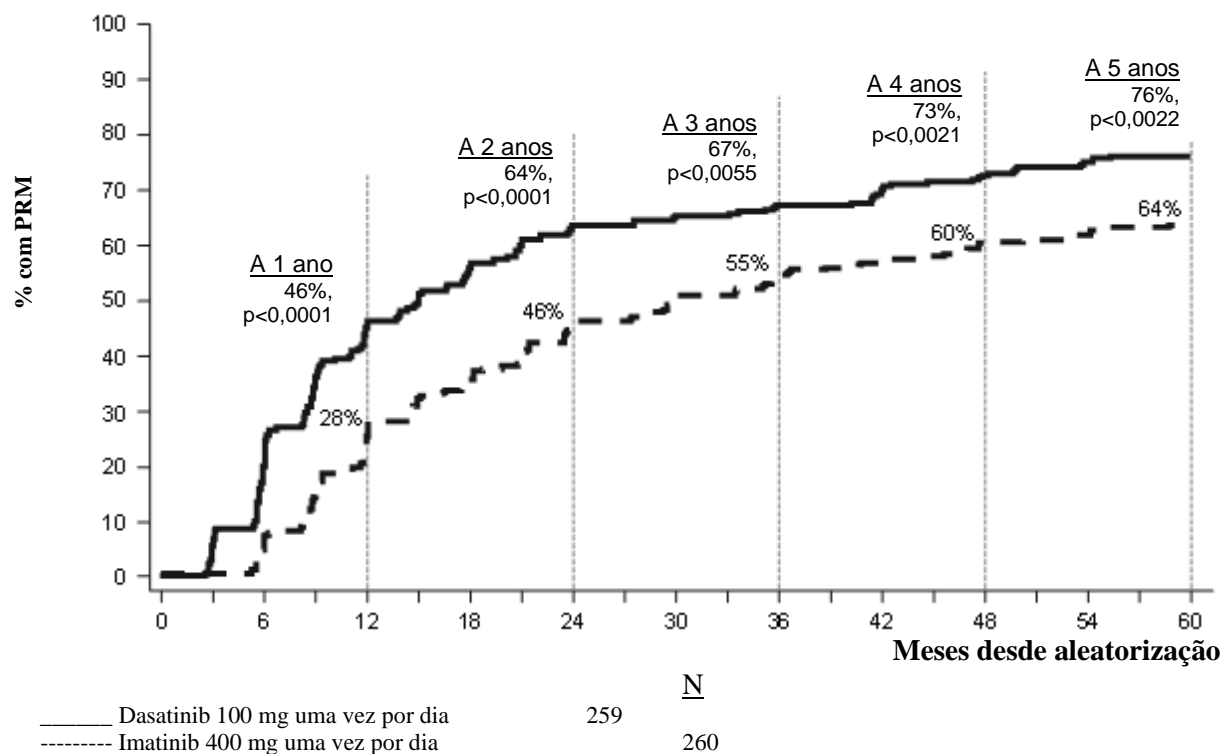


GRUPO	# COM RESPOSTA/ # ALEATORIZADOS	TAXA DE RISCO (IC 95%)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib em relação a imatinib		1.54 (1.25 - 1.89)

As taxas de RCyCc nos grupos de tratamento de SPRYCEL e de imatinib, respetivamente, em 3 meses (54% e 30%), 6 meses (70% e 56%), 9 meses (75% e 63%), 24 meses (80% e 74%), 36 meses (83% e 77%), 48 meses (83% e 79%) e 60 meses (83% e 79%) foram consistentes com o objetivo primário. As taxas de PRM nos grupos de tratamento de SPRYCEL e de imatinib, respetivamente, em 3 meses (8% e 0,4%), 6 meses (27% e 8%), 9 meses (39% e 18%), 12 meses (46% e 28%), 24 meses (64% e 46%), 36 meses (67% e 55%), 48 meses (73% e 60%) e 60 meses (76% e 64%) foram também consistentes com o objetivo principal.

As taxas de PRM por tempo específico são mostrados graficamente na Figura 2. As taxas de PRM foram consistentemente mais altas nos doentes tratados com dasatinib do que nos doentes tratados com imatinib.

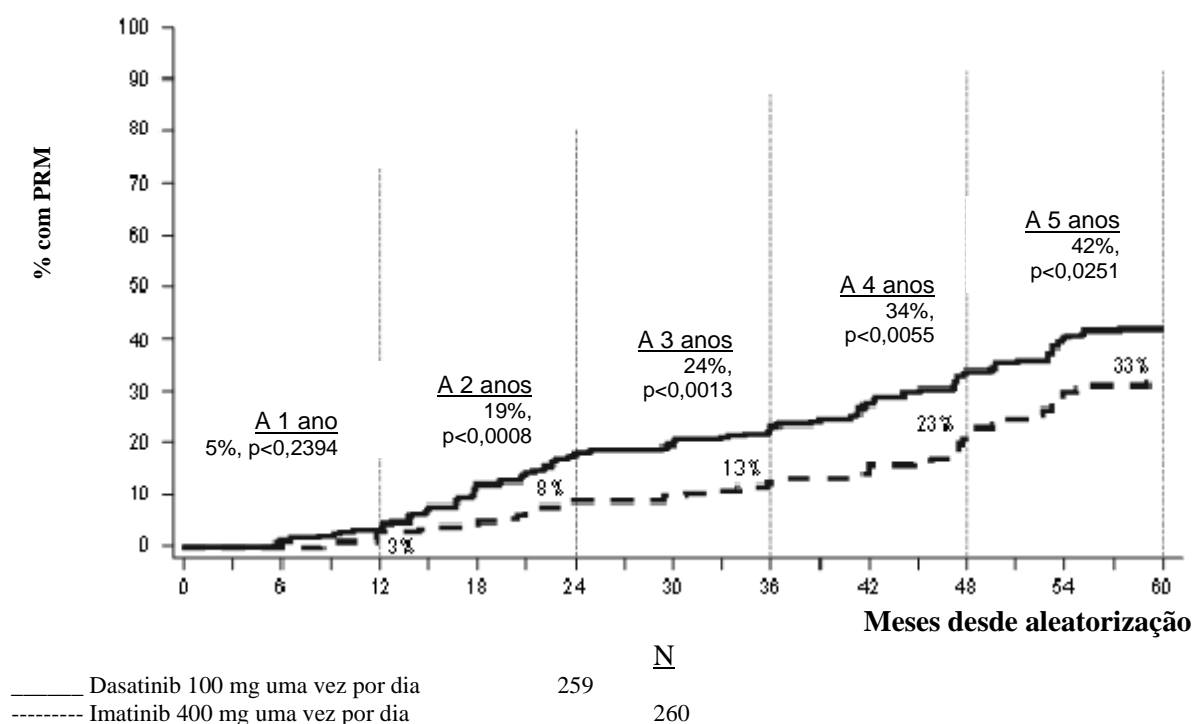
Figura 2: Taxas de PRM ao longo do tempo- todos os doentes aleatorizados num estudo de fase III em doentes diagnosticados recentemente com LMC em fase crónica



A proporção de doentes que atingiu taxa de BCR-ABL $\leq 0,01\%$ (redução 4-log) em qualquer altura foi superior no grupo de SPRYCEL em comparação com o grupo de imatinib (54,1% versus 45%). A proporção de doentes que atingiu taxa de BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ (redução 4,5-log) em qualquer altura foi superior no grupo de SPRYCEL em comparação com o grupo de imatinib (44% versus 34%).

As taxas de MR4.5 ao longo do tempo são mostrados graficamente na Figura 3. As taxas de MR4.5 foram consistentemente mais altas nos doentes tratados com dasatinib do que nos doentes tratados com imatinib.

Figura 3: Taxas de PRM ao longo do tempo- todos os doentes aleatorizados num estudo de fase III em doentes diagnosticados recentemente com LMC em fase crónica



A taxa de PRM em qualquer altura e em cada grupo de risco determinada pela pontuação de Hasford foi superior no grupo de SPRYCEL em comparação com o grupo de imatinib (risco baixo: 90% e 69%; risco intermédio: 71% e 65%; risco elevado: 67% e 54%, respetivamente).

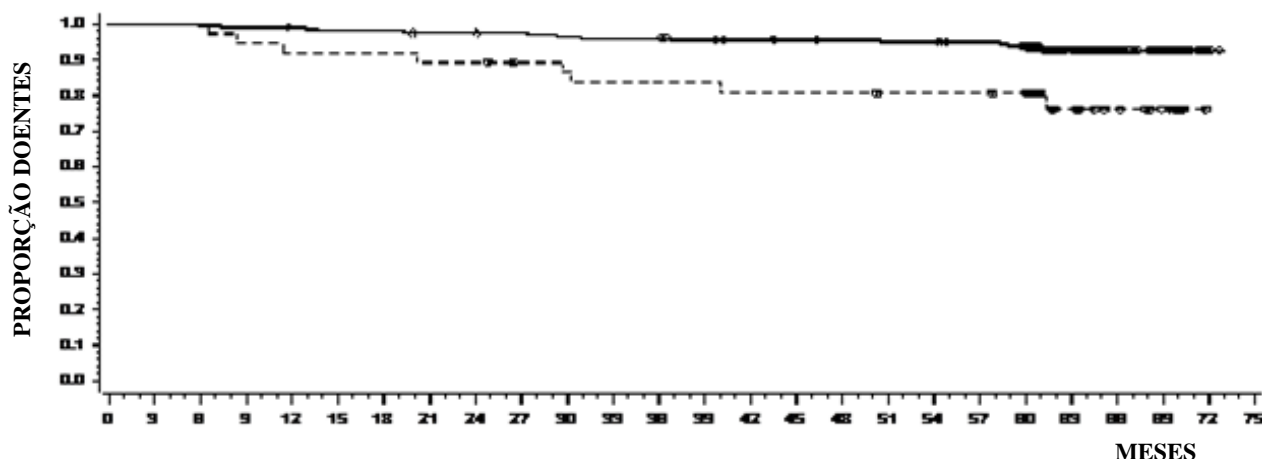
Numa análise adicional, mais doentes tratados com dasatinib (84%) atingiram uma resposta molecular precoce (definida por níveis BCR-ABL $\leq 10\%$ aos 3 meses) em comparação com doentes tratados com imatinib (64%). Os doentes que atingiram uma resposta molecular precoce tiveram um risco mais baixo de transformação, uma taxa mais elevada de sobrevida sem progressão da doença (SSP) e uma taxa mais elevada de sobrevida global (SG), como mostrado no Quadro 10.

Quadro 10: Doentes tratados com dasatinib com BCR-ABL $\leq 10\%$ e $> 10\%$ aos 3 meses

Dasatinib N = 235	Doentes com BCR-ABL $\leq 10\%$ aos 3 meses	Doentes com BCR-ABL $> 10\%$ aos 3 meses
Número de doentes (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformação aos 60 meses, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Taxa de SSP aos 60 meses (95% IC)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Taxa de SG aos 60 meses (95% IC)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

As taxas de SG por tempo específico são mostradas graficamente na Figura 4. As taxas de SG foram consistentemente mais altas nos doentes tratados com dasatinib que atingiram BCR-ABL $\leq 10\%$ aos 3 meses do que nos doentes que não a atingiram.

Figura 4: Gráfico para a sobrevida global para dasatinib por BCR-ABL ($\leq 10\%$ ou $>10\%$) aos 3 meses num estudo de fase III em doentes diagnosticados recentemente com LMC em fase crónica



Doentes em risco

$\leq 10\%$	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

— $\leq 10\%$
 ◆◆◆ Não considerados (censurados)
 (censurados)

----- $>10\%$
 ○○○ Não considerados

GRUPO	# MORTES / # Doentes	MEDIANA (95% IC)	TAXA DE RISCO (95% IC)
$\leq 10\%$	14/198	.(. - .)	0,29 (0,12 - 0,69)
$>10\%$	8/37	.(. - .)	

A progressão da doença foi definida como o aumento de glóbulos brancos apesar de um controlo terapêutico adequado, perda de RHC, RCy ou RCyC parcial, progressão para fase acelerada ou blástica, ou morte. A sobrevida sem progressão da doença estimada aos 60 meses foi de 88,9% (IC: 84% - 92,4%) para ambos os grupos de tratamento de dasatinib e imatinib. Aos 60 meses, a transformação para a fase acelerada ou blástica ocorreu em menos doentes tratados com dasatinib (n=8; 3%) em comparação com os doentes tratados com imatinib (n = 15; 5,8%). As taxas de sobrevida estimadas aos 60 meses para os doentes tratados com dasatinib e com imatinib foram de 90,9% (IC: 86,6% - 93,8%) e de 89,6% (IC: 85,2% - 92,8%), respetivamente. Não houve diferença na SG (TR 1,01, 95% IC: 0,58-1,73, p= 0,9800) e SSP (TR 1,00, 95% IC: 0,58-1,72, p = 0,9998) entre dasatinib e imatinib.

Foi efetuada a sequenciação BCR-ABL com as amostras de sangue disponíveis de doentes que notificaram progressão da doença ou interrupção do tratamento com dasatinib ou imatinib. Foram observados em ambos os braços de tratamento taxas de mutação semelhantes. Nos doentes que receberam tratamento com dasatinib, as mutações detetadas foram T315I, F317I/L e V299L. Foi verificado um espetro de mutação diferente no braço de tratamento com imatinib. De acordo com os dados *in vitro*, dasatinib não parece ser ativo contra a mutação T315I.

LMC em fase crónica - Resistência ou intolerância à terapêutica prévia com imatinib

Foram realizados dois estudos clínicos em doentes resistentes ou intolerantes a imatinib; nestes estudos clínicos, o objetivo principal de eficácia foi a Resposta Citogenética Maior (RCyM).

Estudo 1

Foi realizado um estudo multicêntrico, sem ocultação, aleatorizado, não-comparativo em doentes que tiveram falência ao tratamento inicial com 400 ou 600 mg de imatinib. Os doentes foram aleatorizados (2:1) para dasatinib (70 mg duas vezes por dia) ou imatinib (400 mg duas vezes por dia). Foi permitida a passagem para o braço de tratamento alternativo no caso dos doentes que evidenciassem progressão

da doença ou intolerância que não pudesse ser controlada pela modificação da dose. O objetivo principal foi a MCyR às 12 semanas. Estão disponíveis os resultados para 150 doentes: 101 foram aleatorizados para dasatinib e 49 para imatinib (todos resistentes a imatinib). O tempo mediano desde o diagnóstico até a aleatorização foi de 64 meses no grupo do dasatinib e de 52 meses no grupo de imatinib. Todos os doentes foram extensivamente pré-tratados. Foi atingida resposta hematológica completa (RHC) prévia a imatinib em 93% do total de doentes. Foi atingida RCyM prévia a imatinib em 28% e 29% dos doentes nos braços de dasatinib e de imatinib, respetivamente.

A duração mediana do tratamento foi de 23 meses para dasatinib (com 44% dos doentes tratados durante > 24 meses até ao momento) e 3 meses para imatinib (com 10% dos doentes tratados durante > 24 meses até ao momento). Noventa e três por cento dos doentes no braço de dasatinib e 82% dos doentes no braço de imatinib atingiram RHC prévia ao cruzamento.

Aos 3 meses, a RCyM ocorreu mais frequentemente no braço de dasatinib (36%) do que no braço de imatinib (29%). Notavelmente, 22% dos doentes apresentaram resposta citogenética completa (RCyC) no braço com dasatinib, enquanto apenas 8% atingiram RCyC no braço com imatinib. Com tratamento mais prolongado e acompanhamento (mediana de 24 meses), atingiu-se a RCyM em 53% dos doentes tratados com dasatinib (RCyC em 44% dos doentes) e em 33% dos doentes tratados com imatinib (RCyC em 18% dos doentes) antes do cruzamento. Entre os doentes que tinham recebido 400 mg de imatinib antes da entrada no estudo, a RCyM foi atingida em 61% dos doentes no braço de dasatinib e em 50% dos doentes no braço de imatinib.

Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, a proporção de doentes que mantiveram RCyM durante um ano foi de 92% (IC 95% [85%-100%]) para dasatinib (97% RCyC, IC 95%: [92%-100%]) e de 74% (IC 95%: [49%-100%]) para imatinib (100% RCyC). A proporção de doentes que mantiveram RCyM durante 18 meses foi 90% (IC 95% [82%-98%]) para dasatinib (94% RCyC, IC 95%: [87%-100%]) e de 74% (IC 95%: [49%-100%]) para imatinib (100% RCyC).

Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, a proporção de doentes que obtiveram sobrevida sem progressão da doença (SSP) durante um ano foi de 91% (IC 95% [85%-97%]) para dasatinib e de 73% (IC 95%: [54%-91%]) para imatinib. A proporção de doentes que tiveram SSP aos dois anos foi 86% (IC 95% [78%-93%]) para dasatinib e de 65% (IC 95%: [43%-87%]) para imatinib.

Um total de 43% de doentes no braço de dasatinib e 82% no braço de imatinib tiveram falência terapêutica definida como progressão da doença ou cruzamento para outro tratamento (falta de resposta, intolerância ao medicamento em estudo, etc).

A taxa da principal resposta molecular antes do cruzamento (definida como BCR-ABL/control transcripts $\leq 0,1\%$ pelo RQ-PCR em amostras do sangue periférico) foi 29% para dasatinib e 12% para imatinib.

Estudo 2

Foi realizado um estudo multicêntrico, sem ocultação, de braço único, em doentes resistentes ou intolerantes a imatinib (i.e. doentes que apresentaram toxicidade significativa durante o tratamento com imatinib que impediu a continuação do tratamento).

Um total de 387 doentes recebeu 70 mg de dasatinib duas vezes por dia (288 doentes resistentes e 99 doentes intolerantes). O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início do tratamento foi de 61 meses. A maioria dos doentes (53%) tinha recebido tratamento prévio com imatinib durante mais de 3 anos. A maioria dos doentes resistentes (72%) tinham recebido > 600 mg de imatinib. Para além de imatinib, 35% dos doentes tinham previamente recebido quimioterapia citotóxica, 65% tinham previamente recebido interferão e 10% tinham previamente recebido um transplante de células germinais. Trinta e oito por cento dos doentes tinham mutações basais conhecidas por conferir resistência a imatinib. A duração mediana do tratamento com dasatinib foi de 24 meses com 51% dos doentes tratados por > 24 meses até ao momento. Os resultados de eficácia estão descritos no Quadro 11. A RCyM foi atingida em 55% dos doentes resistentes a imatinib e em 82% dos doentes intolerantes a imatinib. Com um mínimo de 24 meses de acompanhamento, 21 dos 240 doentes que tinham atingido RCyM tinham progressão e a duração mediana da RCyM não tinha sido atingida.

Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, 95% dos doentes (IC 95% [92%-98%]) mantiveram RCyM durante um ano e 88% dos doentes (IC 95% [83%-93%]) mantiveram RCyM durante 2 anos. A proporção de doentes que mantiveram RCyC durante 1 ano foi de 97% (IC 95% [94%-99%]) e durante 2 anos foi 90% (IC 95% [86%-95%]). Quarenta e dois por cento dos doentes resistentes a imatinib sem RCyM anterior a imatinib (n= 188) atingiu uma RCyM com dasatinib.

Houve 45 mutações BCR-ABL diferentes em 38% dos doentes envolvidos neste estudo. A resposta hematológica completa ou RCyM foi atingida em doentes com uma variedade de mutações BCR-ABL associadas com resistência a imatinib exceto T3151. As taxas de RCyM aos 2 anos foram semelhantes se os doentes tivessem qualquer mutação BCR-ABL basal, mutação loop-P, ou sem mutação (63%, 61% e 62%, respetivamente).

Entre os doentes resistentes a imatinib, a sobrevida sem progressão da doença estimada foi 88% (IC 95% [84%-92%]) ao fim de 1 ano e 75% (IC 95% [69%-81%]) ao fim de 2 anos. Entre os doentes intolerantes a imatinib, a sobrevida sem progressão da doença estimada foi 98% (IC 95% [95%-100%]) ao fim de 1 ano e 94% (IC 95% [88%-99%]) ao fim de 2 anos.

A taxa da principal resposta molecular aos 24 meses foi 45% (35% nos doentes resistentes a imatinib e 74% nos doentes intolerantes a imatinib).

LMC em fase acelerada

Foi realizado um estudo multicêntrico de braço único, sem ocultação, em doentes intolerantes ou resistentes a imatinib. Um total de 174 doentes receberam 70 mg de dasatinib duas vezes por dia (161 resistentes e 13 intolerantes a imatinib). O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início do tratamento foi de 82 meses. A duração mediana do tratamento com dasatinib foi de 14 meses com 31% dos doentes tratados por > 24 meses até ao momento. A taxa da principal resposta molecular (avaliada em 41 doentes com uma RCyC) foi 46% aos 24 meses. Os resultados adicionais de eficácia estão descritos no Quadro 11.

LMC em fase blástica mieloide

Foi realizado um estudo multicêntrico de braço único, sem ocultação, em doentes intolerantes ou resistentes a imatinib. Um total de 109 doentes receberam 70 mg de dasatinib duas vezes por dia (99 resistentes e 10 intolerantes a imatinib). O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início do tratamento foi de 48 meses. A duração mediana do tratamento com dasatinib foi de 3,5 meses com 12% dos doentes tratados por > 24 meses até ao momento. A taxa da principal resposta molecular (avaliada em 19 doentes com uma RCyC) foi 68% aos 24 meses. Os resultados adicionais de eficácia estão descritos no Quadro 11.

LMC em fase blástica linfoide e LLA Ph+

Foi realizado um estudo multicêntrico de braço único, sem ocultação, em doentes com LMC em fase blástica linfoide ou LLA Ph+ resistentes ou intolerantes à terapêutica prévia com imatinib. Um total de 48 doentes com LMC blástica linfoide receberam 70 mg de dasatinib duas vezes por dia (42 resistentes e 6 intolerantes a imatinib). O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início do tratamento foi de 28 meses. A duração mediana do tratamento com dasatinib foi de 3 meses com 2% tratados por > 24 meses até ao momento. A taxa da principal resposta molecular (todos os 22 doentes tratados com uma RCyC) foi 50% aos 24 meses. Adicionalmente, 46 doentes com LLA Ph+ receberam 70 mg de dasatinib duas vezes por dia (44 resistentes e 2 intolerantes a imatinib). O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início do tratamento foi de 18 meses. A duração mediana do tratamento com dasatinib foi de 3 meses com 7% dos doentes tratados por > 24 meses até ao momento. A taxa da principal resposta molecular (todos os 25 doentes tratados com uma RCyC) foi 52% aos 24 meses. Resultados adicionais de eficácia estão descritos no Quadro 11. De realçar, as principais respostas hematológicas (MaHR) foram obtidas rapidamente (a maioria nos 35 dias após a primeira administração de dasatinib para os doentes com LMC blástica linfoide, e em 55 dias para os doentes com LLA Ph+).

Quadro 11: Eficácia de SPRYCEL nos estudos clínicos de fase II em braço único^a

	Crónica (n= 387)	Acelerada (n= 174)	Blástica mieloide (n= 109)	Blástica linfoide (n= 48)	LLA Ph+ (n= 46)
Taxa de resposta hematológica^b (%)					
MaHR (IC 95%)	n/a	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
RHC (IC 95%)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (IC 95%)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Duração da MaHR (%; estimativa Kaplan-Meier)					
1 ano	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 anos	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Resposta citogenética^c (%)					
RCyM (IC 95%)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
RCyC (IC 95%)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Sobrevida (%; estimativas Kaplan-Meier)					
Sem progressão					
1 ano	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 anos	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Global					
1 ano	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 anos	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Os dados descritos nesta tabela são de estudos que utilizaram uma dose inicial de 70 mg duas vezes por dia. Ver secção 4.2 para a dose inicial recomendada.

^a Os números em bold são os valores dos resultados principais.

^b Critérios de resposta hematológica (todas as respostas confirmadas após 4 semanas): Principal resposta hematológica (MaHR) = resposta hematológica completa (RHC) + sem evidência de leucemia (NEL)..

RHC (LMC crónica): Glóbulos brancos (WBC) ≤ ULN estabelecido, plaquetas < 450.000/mm³, ausência de blastos e promielócitos no sangue periférico, mielócitos+metamielócitos < 5% no sangue periférico, < 20% basófilos no sangue periférico, e ausência de envolvimento extramedular.

RHC (LMC avançada/LLA Ph+): WBC ≤ ULN institucional, contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, ausência de blastos e promielócitos no sangue, blastos da medula óssea ≤ 5%, mielócitos + metamielócitos < 5% no sangue periférico, < 20% basófilos no sangue periférico, e ausência de envolvimento extramedular.

NEL: mesmos critérios que para RHC, mas contagem absoluta de neutrófilos ≥ 500/mm³ e < 1.000/mm³, ou plaquetas ≥ 20.000/mm³ e ≤ 100.000/mm³.

^c Critérios para resposta citogenética: completa (0% metafases Ph+) ou parcial (> 0%-35%). RCyM (0%-35%) combina as respostas completa e parcial.

n/a = não aplicável; IC = intervalo de confiança; ULN = limite superior do intervalo normal.

Não foi completamente avaliada a evolução dos doentes com transplante de medula óssea após o tratamento com dasatinib.

Estudos clínicos de fase III em doentes com LMC em fase crónica, acelerada ou blástica mieloide e LLA Ph+ que eram resistentes ou intolerantes a imatinib

Foram realizados dois ensaios aleatorizados, sem ocultação, para avaliar a eficácia de dasatinib administrado uma vez por dia em comparação com dasatinib administrado duas vezes por dia. Os resultados descritos de seguida são baseados num mínimo de 2 anos e 7 anos de acompanhamento após o início da terapêutica com dasatinib.

Estudo 1

No estudo da LMC em fase crónica, o objetivo principal foi a RCyM em doentes resistentes a imatinib. O objetivo secundário principal foi a RCyM pelo nível da dose diária total nos doentes resistentes ao imatinib. Outros objetivos secundários incluíram a duração da RCyM, sobrevida sem progressão da doença e sobrevida total. Um total de 670 doentes, dos quais 497 eram resistentes a imatinib, foram aleatorizados em grupos para receber 100 mg de dasatinib uma vez por dia, 140 mg uma vez por dia, 50 mg duas vezes por dia ou 70 mg duas vezes por dia. A duração mediana do tratamento para todos os doentes ainda em tratamento com 5 anos de acompanhamento mínimo (n=205) foi de 59 meses (intervalo 28-66 meses). A duração mediana do tratamento para todos os doentes com um acompanhamento de 7 anos foi de 29,8 meses (intervalo < 1-92,9 meses).

A eficácia foi atingida em todos os grupos de tratamento de dasatinib com o regime posológico de uma administração diária a demonstrar eficácia comparável (não inferioridade) ao regime posológico de duas administrações diárias para o objetivo principal de eficácia (diferença na RCyM 1,9%; intervalo de confiança 95% [-6,8% - 10,6%]); no entanto o regime com 100 mg uma vez por dia demonstrou segurança e tolerabilidade adicional. Os resultados de eficácia são apresentados nos Quadros 12 e 13.

Quadro 12: Eficácia de SPRYCEL num estudo de fase III de otimização da dose: resistência ou intolerância a imatinib na LMC em fase crónica (resultados de 2 anos)^a

Todos os doentes	n=167
Doentes resistentes ao imatinib	n=124
Taxa de resposta hematológica^b (%) (95% IC)	
RHC	92% (86-95)
Resposta citogenética^c (%) (95% IC)	
RCyM	
Todos os doentes	63% (56-71)
Doentes resistentes a imatinib	59% (50-68)
RCyC	
Todos os doentes	50% (42-58)
Doentes resistentes a imatinib	44% (35-53)
Principal resposta molecular em doentes que atingiram RCyC^d (%) (95% IC)	
Todos os doentes	69% (58-79)
Doentes resistentes a imatinib	72% (58-83)

^a Resultados reportados com dose inicial recomendada de 100 mg uma vez por dia.

^b Critérios de resposta hematológica (todas as respostas confirmadas após 4 semanas): Resposta hematológica completa (RHC) (LMC crónica): glóbulos brancos (WBC) \leq ULN estabelecido, plaquetas $< 450.000/\text{mm}^3$, ausência de blastos e promielócitos no sangue periférico, mielócitos + metamielócitos $< 5\%$ no sangue periférico, $< 20\%$ basófilos no sangue periférico e ausência de envolvimento extramedular.

^c Critérios para resposta citogenética: completa (0% metafases Ph+) ou parcial ($> 0\%$ -35%). RCyM (0%-35%) combina as respostas completa e parcial.

^d Critérios para principal resposta molecular: Definida como BCR-ABL/control transcripts $\leq 0,1\%$ pelo RQ-PCR em amostras do sangue periférico.

Quadro 13: Eficácia de SPRYCEL a longo prazo num estudo de fase III de otimização da dose: resistência ou intolerância a imatinib em doentes com LMC em fase crónica^a

	Período de acompanhamento mínimo			
	1 ano	2 anos	5 anos	7 anos
Principal resposta molecular				
Todos os doentes	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Doentes resistentes a imatinib	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Doentes intolerantes a imatinib	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Sobrevivência sem progressão da doença^b				
Todos os doentes	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Doentes resistentes a imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Doentes intolerantes a imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Sobrevivência global				
Todos os doentes	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Doentes resistentes a imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Doentes intolerantes a imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Resultados reportados com dose inicial recomendada de 100 mg uma vez por dia.

^b Progressão foi definida como aumento contagem de glóbulos brancos, perda de RHC ou RCyM, 30% aumento nas metafases Ph+, doença AP/BP ou morte. SSP foi analisada com base no princípio de intenção de tratar e os doentes foram acompanhados quanto a eventos incluindo terapêutica subsequente.

Com base nas estimativas Kaplan-Meier, a proporção de doentes tratados com dasatinib 100 mg uma vez por dia que manteve RCyM durante 18 meses foi de 93% (IC 95% [88%-98%]).

A eficácia foi também avaliada em doentes intolerantes a imatinib. Nesta população de doentes que receberam 100 mg uma vez por dia, a RCyM foi atingida em 77% e a RCyC em 67%.

Estudo 2

No estudo de LMC em fase avançada e LLA Ph+, o objetivo principal foi MaHR. Um total de 611 doentes foi aleatorizado em grupos para receber 140 mg de dasatinib uma vez por dia ou 70 mg duas vezes por dia. A duração mediana do tratamento foi de aproximadamente 6 meses (intervalo 0,03-31 meses).

O regime posológico de uma administração diária demonstrou eficácia comparável (não inferioridade) ao regime posológico de duas administrações diárias no objetivo principal de eficácia (diferença na MaHR 0,8%; intervalo de confiança 95% [-7,1% - 8,7%]); no entanto o regime com 140 mg uma vez por dia demonstrou segurança e tolerabilidade adicional.

As taxas de resposta são apresentadas no Quadro 14.

Quadro 14: Eficácia de SPRYCEL no estudo de fase III de otimização da dose: LMC em fase avançada e LLA Ph+ (resultados de 2 anos)^a

	Acelerada (n= 158)	Blástica mieloide (n= 75)	Blástica linfoide (n= 33)	LLA Ph+ (n= 40)
MaHR^b	66%	28%	42%	38%
(95% IC)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
RHC^b	47%	17%	21%	33%
(95% IC)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL^b	19%	11%	21%	5%
(95% IC)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
RCyM^c	39%	28%	52%	70%
(95% IC)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
RCyC	32%	17%	39%	50%
(95% IC)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^a Resultados notificados com a dose inicial recomendada de 140 mg uma vez por dia (ver secção 4.2).

^b Critérios de resposta hematológica (todas as respostas confirmadas após 4 semanas): Principal resposta hematológica (MaHR) = resposta hematológica completa (RHC) + sem evidência de leucemia (NEL)..

RHC: WBC ≤ ULN institucional, contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, ausência de blastos e promielócitos no sangue, blastos da medula óssea ≤ 5%, mielócitos + metamielócitos < 5% no sangue periférico, < 20% basófilos no sangue periférico, e ausência de envolvimento extramedular.

NEL: mesmos critérios que para RHC, mas contagem absoluta de neutrófilos ≥ 500/mm³ e < 1.000/mm³, ou plaquetas ≥ 20.000/mm³ e ≤ 100.000/mm³.

^c RCyM combina as respostas completa (0% metafases Ph+) e parcial (> 0%-35%).

IC = intervalo de confiança; ULN = limite superior do intervalo normal.

Em doentes em fase acelerada de LMS tratados com o regime de 140 mg uma vez por dia a duração mediana da MaHR e a mediana de sobrevida global não foi atingida e a mediana da sobrevida sem progressão foi de 25 meses.

Nos doentes com LMC em fase blástica mieloide tratados com o regime de 140 mg uma vez por dia, a duração mediana da MaHR foi de 8 meses, a sobrevida sem progressão mediana foi de 4 meses e a sobrevida global mediana foi de 8 meses. Nos doentes com LMC em fase blástica linfoide tratados com o regime de 140 mg uma vez por dia, a duração mediana da MaHR foi de 5 meses, a sobrevida sem progressão mediana foi de 5 meses, e a sobrevida global mediana foi de 11 meses.

Nos doentes com LLA Ph+ tratados com o regime de 140 mg uma vez por dia, a duração mediana da MaHR foi de 5 meses, a mediana da sobrevida sem progressão da doença foi de 4 meses, e a mediana da sobrevida global foi de 7 meses.

População pediátrica

Doentes pediátricos com LMC

Entre 130 doentes com LMC em fase crónica (LMC em fase crónica) tratados em dois estudos pediátricos, um estudo de fase II, sem ocultação, não aleatorizado de determinação de dose e um ensaio de fase II, sem ocultação, não aleatorizado, 84 doentes (exclusivamente do ensaio de Fase II) foram recentemente diagnosticados com LMC em fase crónica e 46 doentes (17 do ensaio de Fase I e 29 do ensaio de Fase II) foram resistentes ou intolerantes ao tratamento anterior com imatinib. Noventa e sete dos 130 doentes pediátricos com LMC em fase crónica foram tratados com comprimidos SPRYCEL 60 de mg/m² uma vez por dia (dose máxima de 100 mg uma vez por dia para doentes com valores elevados de BSA (área de superfície corporal). Os doentes foram tratados até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os principais parâmetros de eficácia foram: resposta citogenética completa (RCyC), resposta citogenética maior (RCyM) e principal resposta molecular (PRM). Os resultados são mostrados no Quadro 15.

Quadro 15: Eficácia do SPRYCEL em doentes pediátricos com LMC em fase crónica

Resposta cumulativa ao longo do tempo por período mínimo de acompanhamento				
	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
RCyC (95% IC)				
Recentemente diagnosticados (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)
Antes de imatinib (N = 46) ^b	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
RCyM (95% IC)				
Recentemente diagnosticados (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)
Antes de imatinib (N = 46) ^b	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
PRM (95% IC)				
Recentemente diagnosticados (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)
Antes de imatinib (N = 46) ^b	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

^a Doentes do estudo pediátrico de Fase II com LMC em fase crónica recentemente diagnosticada a receberem formulação de comprimidos orais

^b Doentes de estudos pediátricos de Fase I e Fase II com LMC fase crónica resistentes ou intolerantes ao imatinib a receberem formulação oral de comprimidos

No estudo pediátrico de Fase I, após um mínimo de 7 anos de acompanhamento, entre os 17 doentes com LMC em fase crónica resistentes ou intolerantes a imatinib, a duração mediana da SSP foi de 53,6 meses e a taxa de SG foi de 82,4%.

No estudo pediátrico de Fase II, em doentes que recebiam a formulação de comprimido, a taxa de SSP estimada a 24 meses entre os 51 doentes com diagnóstico recente de LMC em fase crónica foi de 94,0% (82,6, 98,0) e de 81,7% (61,4, 92,0) entre os 29 doentes com LMC em fase crónica resistente/intolerante a imatinib. Após 24 meses de acompanhamento, a SG em doentes recém-diagnosticados foi de 100% e 96,6% em doentes resistentes ou intolerantes a imatinib.

No estudo pediátrico de Fase II, 1 doente recém-diagnosticado e 2 doentes resistentes ou intolerantes a imatinib progrediram para LMC em fase blástica.

Foram recentemente diagnosticados 33 doentes pediátricos com LMC em fase crónica que receberam pó para suspensão oral SPRYCEL numa dose de 72 mg/m². Esta dose representa uma exposição 30% menor em comparação com a dose recomendada (ver secção 5.2). Nestes doentes, a RCyC e a PRM foram RCyC: 87,9% [95% IC: (71,8-96,6)] e a PRM : 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] aos 12 meses.

Entre os doentes pediátricos com LMC em fase crónica tratados com dasatinib, previamente expostos a imatinib, as mutações detetadas no final do tratamento foram: T315A, E255K e F317L. No entanto, E255K e F317L também foram detetadas antes do tratamento. Não foram detetadas mutações nos doentes recentemente diagnosticados com LMC em fase crónica no final do tratamento.

Doentes pediátricos com LMC

A eficácia de SPRYCEL em associação com quimioterapia foi avaliada num estudo principal em doentes pediátricos com mais de um ano de idade recentemente diagnosticados com LLA Ph+.

Neste estudo de fase II multicêntrico, controlado historicamente, do dasatinib adicionado à quimioterapia padrão, em 106 doentes pediátricos recentemente diagnosticados com LLA Ph +, dos quais 104 doentes tinham LLA Ph + confirmada, receberam dasatinib numa dose diária de 60 mg/m². num regime posológico contínuo até 24 meses, em associação com a quimioterapia. Oitenta e dois doentes receberam exclusivamente dasatinib comprimidos e, pelo menos, 24 receberam o dasatinib pó para suspensão oral, dos quais 8 receberam exclusivamente dasatinib pó para suspensão oral. O regime quimioterapêutico de base foi o mesmo utilizado no estudo AIEOP-BFM ALL 2000 (protocolo quimioterapêutico padrão de quimioterapia multi-agentes). O objetivo principal de eficácia foi a sobrevivência livre de acontecimentos a 3 anos (SLA), que foi 65,5% (55,5; 73,7).

A taxa de negatividade da doença residual mínima (DRM) avaliada pelo rearranjo de Ig/TCR foi de 71,7% no final da consolidação em todos os doentes tratados. Quando esta taxa se baseou nos 85 doentes com testes Ig/TCR avaliáveis, a estimativa foi de 89,4%. As taxas de negatividade da DRM no final da indução e da consolidação, medidas por citometria de fluxo, foram de 66,0% e 84,0%, respetivamente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dasatinib foi avaliada em 229 indivíduos adultos saudáveis e em 84 doentes.

Absorção

Dasatinib é rapidamente absorvido pelos doentes após a administração oral, com um pico de concentração entre as 0,5-3 horas. Após a administração oral, o aumento na exposição média (AUC_T) é aproximadamente proporcional ao incremento da dose para doses entre 25 mg e 120 mg duas vezes por dia. A semivida terminal média total de dasatinib nos doentes é de aproximadamente 5-6 horas.

Os dados de indivíduos saudáveis que receberam uma dose única de 100 mg de dasatinib, 30 minutos após uma refeição com elevado teor lipídico indicaram um aumento de 14% na AUC média de dasatinib. Uma refeição com baixo teor lipídico 30 minutos antes de dasatinib resultou num aumento de 21% na AUC média de dasatinib. Os efeitos dos alimentos observados não representam alterações clinicamente relevantes na exposição. A variabilidade da exposição a dasatinib é mais elevada em condições de jejum (47% CV) em comparação a refeições com baixo teor de gordura (39% CV) e a refeições com elevado teor de gordura (32% CV).

Com base na análise farmacocinética da população de doentes, estima-se que a variabilidade da exposição a dasatinib se deve principalmente à variabilidade inter-ocasião na biodisponibilidade (44% CV) e, em menor medida, à variabilidade interindividual na biodisponibilidade e à variabilidade interindividual na depuração (30% e 32% CV, respetivamente). Não é expectável que a variabilidade aleatória inter-ocasião na exposição afete a exposição e

a eficácia cumulativas.

Distribuição

Nos doentes dasatinib tem um volume de distribuição aparente elevado (2.505 l), coeficiente de variação (CV% 93%) sugerindo que o medicamento é distribuído extensamente no espaço extravascular. Em concentrações de dasatinib clinicamente relevantes, a ligação às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 96% com base em experiências *in vitro*.

Biotransformação

Dasatinib é extensamente metabolizado nos humanos estando várias enzimas envolvidas na produção de metabolitos. Nos indivíduos saudáveis que receberam 100 mg de dasatinib marcado com [¹⁴C], dasatinib inalterado representou 29% da radioatividade circulante no plasma. A concentração plasmática e a atividade medida *in vitro* indicam que não é provável que os metabolitos de dasatinib

desempenhem um papel principal no efeito farmacológico observado. A CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo de dasatinib.

Eliminação

A semi-vida terminal média do dasatinib é de 3 horas a 5 horas. A depuração aparente oral média é de 363,8 l/h (CV% 81,3%).

A eliminação é predominantemente pelas fezes, na maioria como metabolitos. Após uma dose oral de dasatinib marcado radioativamente com [^{14}C], aproximadamente 89% da dose foi eliminada em 10 dias, com 4% e 85% da radioatividade recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. Dasatinib inalterado representou cerca de 0,1% e 19% da dose na urina e nas fezes, respetivamente, estando o restante da dose na forma de metabolitos.

Compromisso renal e compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética de dose única de dasatinib foi avaliado em 8 indivíduos com compromisso hepático moderado que receberam uma dose de 50 mg e em 5 indivíduos com compromisso hepático grave que receberam uma dose de 20 mg, em comparação com indivíduos saudáveis emparelhados que receberam uma dose de 70 mg de dasatinib. Em indivíduos com compromisso hepático moderado em comparação com indivíduos com função hepática normal, a média da C_{max} e AUC de dasatinib, ajustada para a dose de 70 mg, foi diminuída em, 47% e 8%, respetivamente. Em indivíduos com compromisso hepático grave em comparação com indivíduos com função hepática normal, a média da C_{max} e AUC de dasatinib, ajustada para a dose de 70 mg, foi diminuída em, 43% e 28%, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4).

Dasatinib e os seus metabolitos são excretados minimamente pelos rins.

População pediátrica

A farmacocinética do dasatinib foi avaliada em 104 doentes pediátricos com leucemia ou tumores sólidos (72 receberam a formulação de comprimido e 32 receberam o pó para suspensão oral).

Num estudo de farmacocinética pediátrica, a exposição da dose normalizada de dasatinib ($C_{\text{méd}}$, C_{min} e C_{max}) parece ser semelhante entre 21 doentes com LMC em fase crónica e 16 doentes com LLA Ph +.

Um estudo de bioequivalência que comparou o pó para suspensão oral com a formulação do comprimido de referência em 77 doentes adultos mostrou que a exposição ao pó para suspensão oral foi 19% inferior à dos comprimidos de referência. Os dados de concentração em 32 doentes pediátricos tratados com uma dose de pó para suspensão oral de 72 mg/m² foram agrupados com dados do comprimido para uma análise farmacocinética populacional (PPK), que mostrou que a exposição ao pó para suspensão oral (medida pelo tempo médio de concentração no estado estacionário [C_{avgss}]) a 72 mg / m² foi aproximadamente 30% inferior à do comprimido a 60 mg/m². Uma simulação baseada no modelo de PPK (farmacocinética populacional) previu que a recomendação de dosagem em vários níveis, associados ao peso corporal, descrita para o pó para suspensão oral, na secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento do pó para suspensão oral, deveria fornecer uma exposição semelhante a uma dose de comprimido de 60 mg/m². Estes dados devem ser considerados se os doentes tiverem de passar do pó para suspensão oral para comprimidos ou vice-versa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança não clínico de dasatinib foi avaliado numa bateria de estudos *in vitro* e *in vivo* em ratinhos, ratos, macacos e coelhos.

As toxicidades principais ocorreram nos sistemas gastrointestinal, hematopoiético e linfático. A toxicidade gastrointestinal foi limitante da dose em ratos e macacos, uma vez que o intestino foi um órgão alvo consistente. Nos ratos, as diminuições mínimas a ligeiras nos parâmetros eritrocitários foram acompanhadas por alterações na medula óssea; alterações similares ocorreram em macacos com

menor incidência. A toxicidade linfóide em ratos consistiu na depleção linfóide dos nódulos linfáticos, baço e timo, e diminuição do peso dos órgãos linfáticos. As alterações dos sistemas gastrointestinal, hematopoiético e linfático foram reversíveis após a cessação do tratamento.

As alterações renais em macacos tratados até 9 meses foram limitadas a um aumento na ocorrência de mineralização renal. Foi observada hemorragia cutânea num estudo oral de dose única, agudo, em macacos, mas não foi observado em estudos de dose repetida tanto em macacos como em ratos. Em ratos, dasatinib inibiu a agregação plaquetária *in vitro* e prolongou *in vivo* o tempo de hemorragia da cutícula, mas não provocou uma hemorragia espontânea.

A atividade de dasatinib *in vitro* em ensaios de fibras de Purkinje e hERG, sugeriu um potencial para prolongamento da repolarização ventricular cardíaca (intervalo QT). No entanto, num estudo *in vivo* de dose única, por telemetria em macacos conscientes não houve alterações no intervalo QT ou na forma da onda do ECG.

Dasatinib não foi mutagénico em ensaios de células bacterianas *in vitro* (teste de Ames) e não foi genotóxico num estudo *in vivo* de micronúcleos em ratos. Dasatinib foi clastogénico *in vitro* dividindo as células de ovário de hamster chineses (OHC).

Dasatinib não afetou a fertilidade masculina e feminina num estudo convencional de fertilidade em ratos e num estudo de desenvolvimento embrionário precoce, mas induziu embrioletalidade com níveis de dose aproximadamente aos da exposição clínica humana. Em estudos de desenvolvimento embriofetal, dasatinib também induziu a embrioletalidade com diminuições associadas no tamanho das ninhadas em ratos, bem como alterações esqueléticas fetais tanto em ratos como em coelhos. Estes efeitos ocorreram em doses que não provocaram toxicidade materna, indicando que dasatinib é um tóxico reprodutivo seletivo desde a implantação até ao completar da organogénese.

Em ratinhos, dasatinib induziu imunossupressão relacionada com a dose que foi controlada eficazmente com a redução da dose e/ou alterações no esquema posológico. Dasatinib teve potencial fototóxico num ensaio *in vitro* de fototoxicidade em fibroblastos do ratinho para recaptção de vermelho neutro. *In vivo*, dasatinib foi considerado não fototóxico depois de uma administração oral única em ratinhos sem pelo fêmeas com exposição até 3 vezes a exposição humana após administração da dose terapêutica recomendada (com base na AUC).

Num estudo de carcinogenicidade de dois anos, em ratos, foram administradas doses orais de dasatinib de 0,3, 1 e 3 mg/kg/dia. A dose mais elevada originou um nível de exposição plasmática (AUC), equivalente, de uma forma geral, à observada na exposição humana com o intervalo recomendado de doses diárias iniciais de 100 mg a 140 mg. Foi verificado um aumento estatisticamente significativo na incidência combinada de carcinoma pavimentocelular e papilomas no útero e colo do útero em fêmeas com doses elevadas, e de adenoma da próstata em machos com doses baixas. É desconhecida a relevância dos achados do estudo de carcinogenicidade em ratos para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sacarose

Carmelose sódica

Emulsão de simeticona

que contém;

simeticona,

triésterato de polietilenoglicolsorbitano,

estearato polietoxilado,

glicéridos,

metilcelulose,

goma xantana,

ácido benzóico,
ácido sórbico,
ácido sulfúrico.
Ácido tartárico
Citrato trissódico anidro
Benzoato de sódio (E211)
Sílica coloidal hidrofóbica
Aroma de bagas variadas [contém álcool benzílico, dióxido de enxofre (E220)]

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frasco fechado

3 anos

Após a reconstituição

A suspensão oral é estável durante 60 dias. Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

A suspensão oral reconstituída misturada com leite, iogurte, sumo de maçã ou compota de maçã pode ser conservada a uma temperatura igual ou inferior a 25°C até 1 hora.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a uma temperatura inferior a 25°C.

Para mais informação sobre as condições de conservação após a reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade de 120 ml com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, que contém 33 g de pó para suspensão oral.

Tamanho da embalagem: 1 frasco

Cada embalagem também contém um adaptador de frasco (PIBA) de polietileno de baixa densidade e uma seringa graduada de administração oral de 12 ml (corpo da seringa de polipropileno e êmbolo de polietileno de alta densidade) num saco plástico selado.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

SPRYCEL pó para suspensão oral deve ser reconstituído por um farmacêutico ou profissional de saúde qualificado, antes de ser disponibilizado ao doente. O pó para suspensão oral consiste numa mistura de pó com a substância ativa mais excipientes, contidos dentro de um frasco para reconstituição. Após a reconstituição, o frasco contém 99 ml de suspensão oral, dos quais 90 ml se destinam a posologia e administração.

Para uma eliminação adequada, recomenda-se a utilização de luvas de látex ou nitrilo ao manusear qualquer pó derramado inadvertidamente do frasco, a fim de minimizar o risco de exposição cutânea.

Instruções para a reconstituição do pó para suspensão oral

O pó para suspensão oral SPRYCEL deve ser reconstituído da seguinte forma:

Nota: Se tiver de reconstituir mais de um frasco, reconstitua um frasco de cada vez

Lave as mãos antes de iniciar a constituição. Este procedimento deve ser executado numa superfície limpa.

Passo 1: Bata suavemente no fundo de cada frasco (que contém 33 g de pó para suspensão oral SPRYCEL) para soltar o pó. Retire o fecho resistente à abertura por crianças e o selo de película. Adicione 77,0 ml de água purificada de uma vez para ao frasco e feche bem com o fecho.

Passo 2: Inverta imediatamente o frasco para injetáveis e agite vigorosamente durante pelo menos 60 segundos para obter uma suspensão homogênea. Se ainda houver grumos visíveis, continue a agitar até que não seja visível nenhum grumo. Esta forma de reconstituição produz 90 ml (volume administrável) de 10 mg/ml de suspensão oral SPRYCEL.

Passo 3: Retire o fecho, insira o adaptador do frasco (PIBA) no gargalo do frasco e feche o frasco firmemente com o fecho resistente à abertura por crianças.

Passo 4: Escreva o prazo de validade da suspensão oral reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão oral reconstituída é de 60 dias a partir da data de reconstituição).

Passo 5: Entregue o frasco com o adaptador PIBA inserido, o folheto informativo e seringa graduada para administração oral na embalagem original ao doente ou para ao prestador de cuidados. Lembre o doente ou o prestador de cuidados que deve agitar o frasco vigorosamente antes de cada utilização.

Instruções para administração ao doente

- Tome a suspensão oral de SPRYCEL com o estômago vazio ou cheio.
- Lave as mãos antes e depois de cada utilização.
- Conserve a suspensão oral reconstituída no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.
- Verifique qual é a dose total prescrita e determine o número de mililitros (ml) de que vai precisar.
- Se a quantidade necessária for superior a 11 ml, a mesma deve ser dividida em duas doses, conforme indicado no Quadro 16:

Quadro 16: Como dividir uma dose de suspensão oral superior a 11 ml

Dose total prescrita (ml)	Primeira dose (ml)	Segunda dose (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Antes de preparar uma dose de suspensão oral de SPRYCEL para administrar ao doente, prepare o seguinte material:

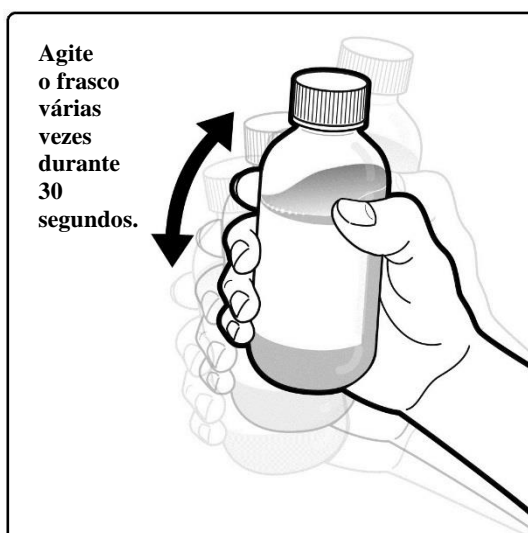
- Uma toalha de papel
- 1 frasco de suspensão oral de SPRYCEL que contenha uma suspensão opaca de cor branca a amarela.
- A seringa para administração oral de 12 ml fornecida com o frasco.
- Um pequeno recipiente com água para lavar a seringa.



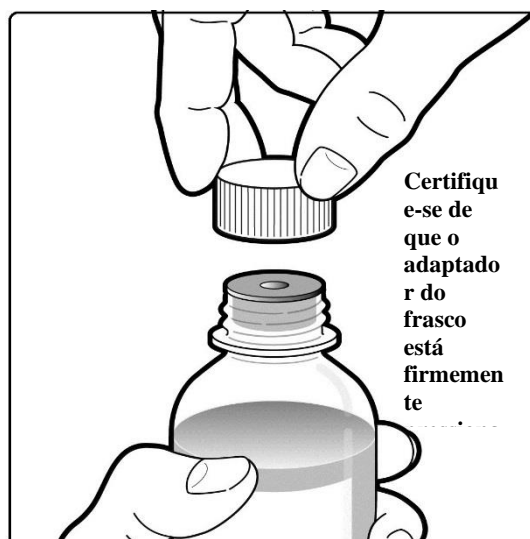
Prepare cuidadosamente a suspensão oral de SPRYCEL para administração, meça a dose e encha a seringa, da seguinte forma:

1. Agite o frasco fechado durante 30 segundos para misturar a suspensão oral de SPRYCEL.

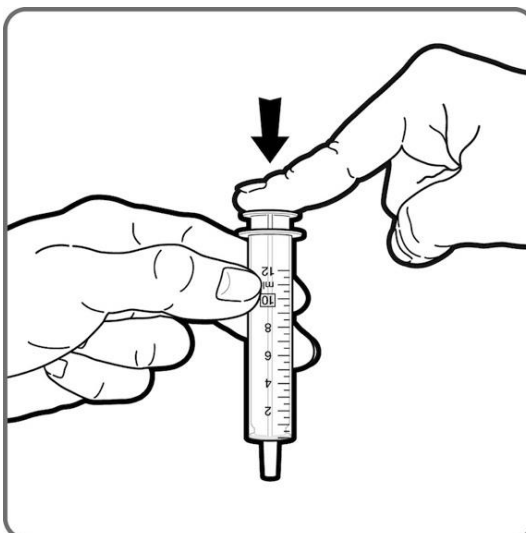
- Agite bem antes de cada utilização.



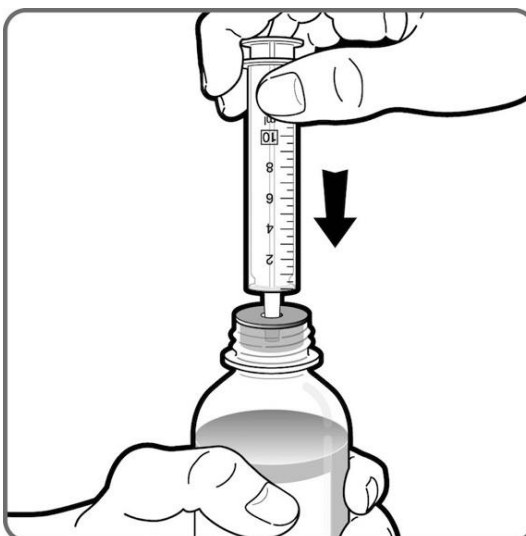
2. Retire o fecho do frasco. Certifique-se de que o adaptador fornecido com o frasco para a colocação da seringa está firmemente introduzido no frasco.



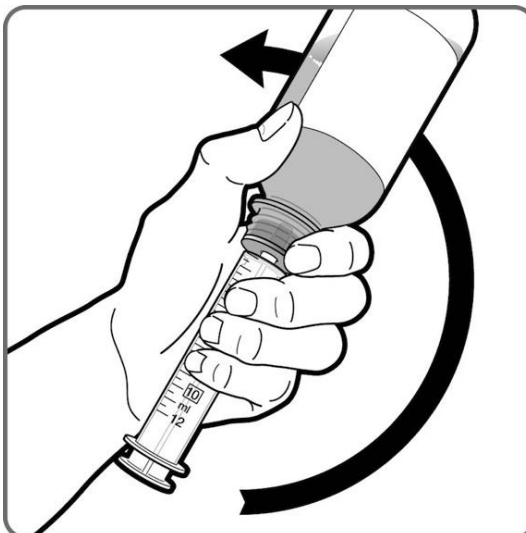
3. Antes de começar, observe as medidas na parte lateral da seringa para ver qual é a quantidade que deve encher. Tenha em consideração que as marcas na seringa estão em ml. Encontre a marca que corresponda à dose prescrita pelo seu médico. Antes de cada utilização, certifique-se de que o êmbolo da seringa está empurrado até ao fundo do corpo da seringa.



4. Com o frasco na posição vertical, insira a ponta da seringa firmemente no adaptador do frasco.

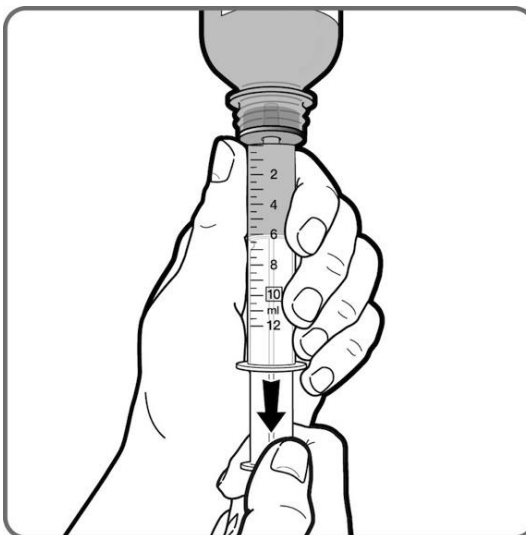


5. Segurando firmemente a ponta da seringa no frasco, vire o frasco com a seringa de cabeça para baixo.

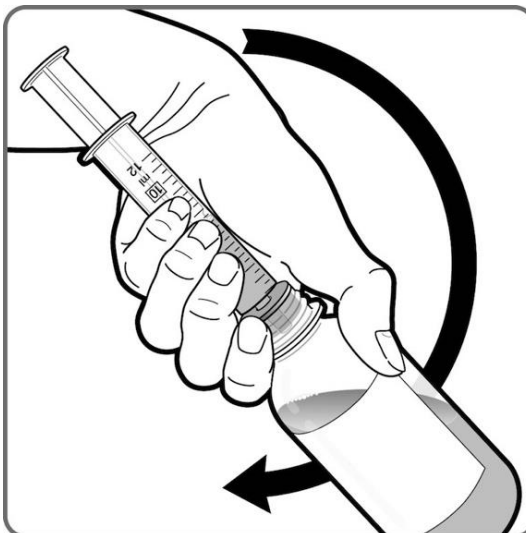


6. Retire lentamente a quantidade de suspensão oral de SPRYCEL prescrita puxando o êmbolo da seringa até atingir a marca da dose prescrita.

- Segure o êmbolo de forma a evitar que se mova. Pode gerar-se um vácuo que puxe o êmbolo de novo para dentro do corpo da seringa.
- Se o conteúdo disponível num frasco não for suficiente, utilize um segundo frasco para completar a dose total prescrita. Agite o segundo frasco antes de usar.



7. Segurando firmemente a ponta da seringa no frasco, vire novamente o frasco com a seringa com a cabeça para cima.



8. Retire a seringa do frasco tendo o cuidado para não pressionar o êmbolo.



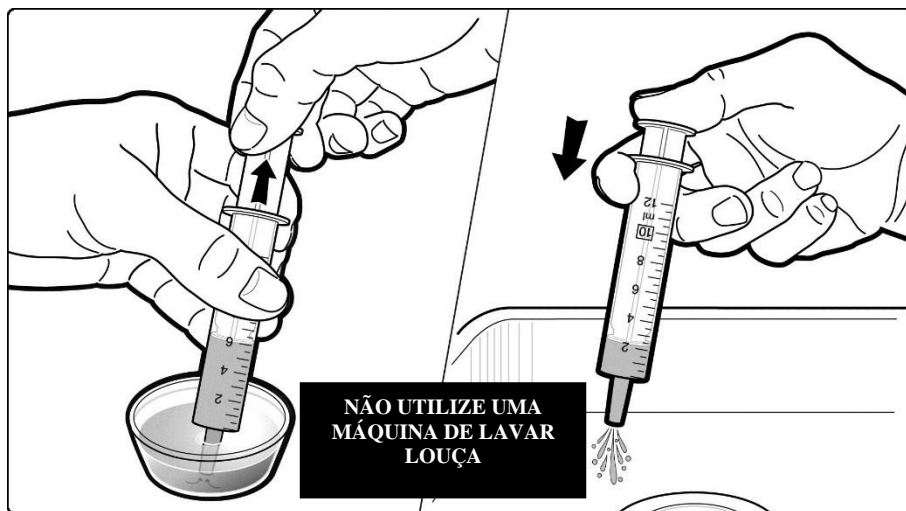
9. Com o doente em posição vertical, coloque-lhe a ponta da seringa na boca, entre o lado da boca e a língua. Empurre lentamente o êmbolo para baixo até que toda a dose tenha sido administrada.

- Verifique se o doente engoliu toda a dose.
- Se for necessária uma segunda dose para completar a dose total prescrita, repita os passos de 3 a 10.
- Volte a colocar o fecho no frasco e feche bem. Guarde-a na posição vertical.



10. Lave o exterior e o interior da seringa com água e deixe secar ao ar após cada utilização para a voltar a utilizar no dia seguinte.

- **Não lavar numa máquina de lavar louça.**
- **Para evitar danificar a seringa, não a desmonte.**



11. No folheto informativo (ver secção 5 "Como conservar Sprycel") encontrará as instruções sobre como descartar qualquer medicamento, seringa e frasco não utilizados.



Uma vez reconstituída, a suspensão oral deve ser administrada apenas com a seringa graduada fornecida com cada embalagem. Consulte o folheto informativo para obter instruções mais detalhadas sobre a utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/363/016

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2006
Data da última renovação: 15 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

SPRYCEL comprimidos revestidos por película
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

O folheto informativo impresso do medicamento deve conter o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em questão.

SPRYCEL 10 mg/ml pó para suspensão oral
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15 Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

▪ **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

O requisito para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

▪ **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO
EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM COM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 20 mg comprimidos revestidos por película
dasatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película
60 x 1 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

Embalagem exterior:
EXP

Rótulo do frasco:
EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/363/004 - 56 comprimidos revestidos por película (blisters)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 comprimidos revestidos por película (blisters de dose unitária)
EU/1/06/363/001 - 60 comprimidos revestidos por película (frasco)

13. NÚMERO DO LOTE

Embalagem exterior:
Lote

Rótulo do frasco:
Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem exterior:
sprycel 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Embalagem exterior:
Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Embalagem exterior:

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 20 mg comprimidos
dasatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

embalagem calendário:

Segunda-feira

Terça-feira

Quarta-feira

Quinta-feira

Sexta-feira

Sábado

Domingo

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO
EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM COM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 50 mg comprimidos revestidos por película
dasatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película
60 x 1 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

Embalagem exterior:
EXP

Rótulo do frasco:
EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/363/005 - 56 comprimidos revestidos por película (blisters)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 comprimidos revestidos por película (blisters de dose unitária)
EU/1/06/363/002 - 60 comprimidos revestidos por película (frasco)

13. NÚMERO DO LOTE

Embalagem exterior:
Lote

Rótulo do frasco:
Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem exterior:
sprycel 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Embalagem exterior:
Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Embalagem exterior:

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 50 mg comprimidos
dasatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

embalagem calendário:

Segunda-feira

Terça-feira

Quarta-feira

Quinta-feira

Sexta-feira

Sábado

Domingo

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO
EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM COM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 70 mg comprimidos revestidos por película
dasatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 70 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película
60 x 1 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

Embalagem exterior:
EXP

Rótulo do frasco:
EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/363/006 - 56 comprimidos revestidos por película (blisters)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 comprimidos revestidos por película (blisters de dose unitária)
EU/1/06/363/003 - 60 comprimidos revestidos por película (frasco)

13. NÚMERO DO LOTE

Embalagem exterior:
Lote

Rótulo do frasco:
Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem exterior:
sprycel 70 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Embalagem exterior:
Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Embalagem exterior:

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 70 mg comprimidos
dasatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

embalagem calendário:

Segunda-feira

Terça-feira

Quarta-feira

Quinta-feira

Sexta-feira

Sábado

Domingo

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO
EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM COM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 80 mg comprimidos revestidos por película
dasatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 x 1 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

Embalagem exterior:
EXP

Rótulo do frasco:
EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 comprimidos revestidos por película (blisters de dose unitária)
EU/1/06/363/012 - 30 comprimidos revestidos por película (frasco)

13. NÚMERO DO LOTE

Embalagem exterior:
Lote

Rótulo do frasco:
Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem exterior:
sprycel 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Embalagem exterior:
Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Embalagem exterior:

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 80 mg comprimidos
dasatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO
EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM COM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 100 mg comprimidos revestidos por película
dasatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 x 1 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

Embalagem exterior:
EXP

Rótulo do frasco:
EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 comprimidos revestidos por película (blisters de dose unitária)
EU/1/06/363/010 - 30 comprimidos revestidos por película (frasco)

13. NÚMERO DO LOTE

Embalagem exterior:
Lote

Rótulo do frasco:
Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem exterior:
sprycel 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Embalagem exterior:
Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Embalagem exterior:

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 100 mg comprimidos
dasatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO
EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM COM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 140 mg comprimidos revestidos por película
dasatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 140 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 x 1 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

Embalagem exterior:
EXP

Rótulo do frasco:
EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 comprimidos revestidos por película (blisters de dose unitária)
EU/1/06/363/014 - 30 comprimidos revestidos por película (frasco)

13. NÚMERO DO LOTE

Embalagem exterior:
Lote

Rótulo do frasco:
Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem exterior:
sprycel 140 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Embalagem exterior:
Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Embalagem exterior:

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 140 mg comprimidos
dasatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

SPRYCEL 10 mg/ml pó para suspensão oral
dasatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco de pó para suspensão oral contém 990 mg de dasatinib (como monoidratado).
Após reconstituição, cada frasco contém 99 ml de suspensão oral. Cada ml de suspensão oral contém 10 mg de dasatinib (como monoidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: contém sacarose, sódio, benzoato de sódio, ácido benzóico, álcool benzílico e dióxido de enxofre (E220).

Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão oral

Embalagem exterior:

1 frasco com 33 g de pó

1 adaptador para o frasco

1 Seringa para administração oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para uso oral após a reconstituição.

Antes da reconstituição, agite bem o frasco antes de cada utilização.

Utilize a seringa para administração oral incluída na embalagem

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Pó: Conservar a uma temperatura inferior a 25°C.

Após a reconstituição: Conservar no frigorífico. Não congelar. Descarte a suspensão não utilizada 60 dias após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/363/016

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Embalagem exterior:
sprycel 10 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Embalagem exterior:
Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Embalagem exterior:

PC

SN

NN

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

SPRYCEL 20 mg comprimidos revestidos por película
SPRYCEL 50 mg comprimidos revestidos por película
SPRYCEL 70 mg comprimidos revestidos por película
SPRYCEL 80 mg comprimidos revestidos por película
SPRYCEL 100 mg comprimidos revestidos por película
SPRYCEL 140 mg comprimidos revestidos por película
dasatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é SPRYCEL e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar SPRYCEL
3. Como tomar SPRYCEL
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar SPRYCEL
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é SPRYCEL e para que é utilizado

SPRYCEL contém a substância ativa dasatinib. Este medicamento é utilizado para o tratamento da leucemia mieloide crónica (LMC) em adultos, adolescentes e crianças com pelo menos 1 ano de idade. A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Estes glóbulos brancos geralmente ajudam o organismo a combater infeções. Em pessoas com LMC, os glóbulos brancos denominados granulócitos começam a crescer sem controlo. SPRYCEL inibe (impede) o crescimento destas células leucémicas.

SPRYCEL é também utilizado para tratar a leucemia linfoblástica aguda (LLA) positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) em adultos, adolescentes e crianças com pelo menos 1 ano de idade e LMC em crise blástica linfóide em adultos que não estão a beneficiar de terapêuticas prévias. Em pessoas com LLA, os glóbulos brancos chamados linfócitos multiplicam-se muito rapidamente e têm uma vida muito longa. SPRYCEL inibe o aumento destas células leucémicas.

Se tiver quaisquer questões sobre o modo de ação de SPRYCEL ou porque este medicamento lhe foi prescrito, consulte o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar SPRYCEL

Não tome SPRYCEL

- se tem **alergia** a dasatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pode ser alérgico, consulte o seu médico para aconselhamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar SPRYCEL

- se está a tomar **medicamentos para fluidificar o sangue** ou prevenir formação de coágulos (ver "Outros medicamentos e SPRYCEL")
- se tem problemas no fígado ou no coração, ou costumava ter
- se começar a **ter dificuldade em respirar, dor no peito ou tosse** enquanto toma SPRYCEL: podem ser sinais de retenção de líquido nos pulmões ou no peito (que pode ser mais frequente em doentes com 65 anos ou mais), ou devido a alterações nos vasos sanguíneos que fornecem os pulmões
- se alguma vez teve ou possa ter uma infeção pelo vírus da hepatite B. SPRYCEL pode fazer com que a hepatite B volte a ficar ativa, o que pode levar à morte em alguns casos. Os doentes devem ser avaliados cuidadosamente pelo médico para identificar sinais desta infeção antes de iniciarem o tratamento.
- se apresentar nódoas negras (hematomas), sangramentos (hemorragias), febre, fadiga e confusão quando tomar SPRYCEL, contacte o seu médico. Este pode ser um sinal de danos nos vasos sanguíneos conhecido como microangiopatia trombótica (MAT).

O seu médico irá verificar regularmente a sua situação para confirmar se SPRYCEL está a ter o efeito desejado. Durante o tratamento com SPRYCEL também lhe serão feitas regularmente análises ao sangue.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças com menos de um ano de idade. A experiência da utilização de SPRYCEL neste grupo etário é limitada. O crescimento e desenvolvimento ósseo serão cuidadosamente monitorizados em crianças que estejam a tomar SPRYCEL.

Outros medicamentos e SPRYCEL

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

SPRYCEL é degradado principalmente pelo fígado. Certos medicamentos podem interferir com o efeito de SPRYCEL quando tomados em conjunto.

Os seguintes medicamentos não podem ser utilizados com SPRYCEL:

- cetoconazol, itraconazol - são **medicamentos antifúngicos**
- eritromicina, claritromicina, telitromicina - são **antibióticos**
- ritonavir - é um **medicamento antivírico**
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital - são tratamentos para a epilepsia
- rifampicina - é um tratamento para a **tuberculose**
- famotidina, omeprazol - são medicamentos que **bloqueiam os ácidos do estômago**
- hipericão - uma preparação de plantas medicinais obtida sem receita médica utilizada para tratar a **depressão** e outras condições (também conhecida como *Hypericum perforatum*)

Não tome medicamentos que neutralizam os ácidos do estômago (**antiácidos** como o hidróxido de alumínio ou hidróxido de magnésio) nas **2 horas antes ou 2 horas após tomar SPRYCEL**.

Informe o seu médico se estiver a tomar **medicamentos para fluidificar o sangue** ou prevenir a formação de coágulos.

SPRYCEL com alimentos e bebidas

Não tome SPRYCEL com toranja ou sumo de toranja.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou pensa poder estar grávida, **consulte imediatamente o seu médico**. **SPRYCEL não se destina a ser utilizado durante a gravidez** a não ser que claramente necessário. O seu médico analisará consigo o risco potencial de tomar SPRYCEL durante a gravidez.

Tanto os homens como as mulheres a tomar SPRYCEL serão aconselhados a utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Se estiver a amamentar, avise o seu médico. Deverá suspender a amamentação enquanto estiver a tomar SPRYCEL.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Caso tenha efeitos indesejáveis como tonturas e visão turva, deverá ter precaução particular quando conduzir ou utilizar máquinas.

SPRYCEL contém lactose

Se lhe foi dito pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, avise o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar SPRYCEL

SPRYCEL apenas lhe será prescrito por um médico com experiência no tratamento de leucemia. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. SPRYCEL é prescrito para adultos e para crianças com pelo menos 1 ano de idade.

A dose inicial recomendada para doentes adultos com LMC em fase crónica é de 100 mg uma vez por dia.

A dose inicial recomendada para doentes adultos com LMC acelerada ou em crise blástica ou LLA Ph+ é de 140 mg uma vez por dia.

A posologia para crianças com LMC em fase crónica ou LLA Ph+ baseia-se no peso corporal.

SPRYCEL é administrado por via oral uma vez por dia sob a forma de comprimidos SPRYCEL ou pó para suspensão oral SPRYCEL. Os comprimidos de SPRYCEL não são recomendados para doentes com peso inferior a 10 kg. O pó para suspensão oral deve ser usado em doentes com um peso inferior a 10 kg e doentes que não consigam engolir comprimidos. Poderá verificar-se uma alteração na dose ao ser efetuada a troca de formulação (isto é, comprimidos e pó para suspensão oral), portanto, não deverá trocar de uma formulação para outra.

O médico decidirá qual a formulação e dose corretas com base no seu peso, quaisquer efeitos indesejáveis e resposta ao tratamento. A dose inicial de SPRYCEL para crianças é calculada com base no peso corporal como mostrado abaixo:

Peso corporal (kg)^a	Dose diária (mg)
10 a menos de 20 kg	40 mg
20 a menos de 30 kg	60 mg
30 a menos de 45 kg	70 mg
pelo menos 45 kg	100 mg

^a O comprimido não é recomendado para doentes com peso inferior a 10 kg; o pó para suspensão oral deve ser utilizados para estes doentes.

Não existe uma dose recomendada de SPRYCEL para crianças com menos de 1 ano de idade.

Dependendo de como responder ao tratamento, o seu médico poderá sugerir uma dose superior ou inferior, ou mesmo interromper o tratamento por pouco tempo. Para doses superiores ou inferiores poderá necessitar de tomar a associação de comprimidos de diferentes dosagens.

Os comprimidos podem-se apresentar em embalagens com blisters calendário. São blisters, indicando os dias da semana. Há setas a indicar o comprimido seguinte a ser tomado conforme o esquema de tratamento.

Como tomar SPRYCEL

Tome os comprimidos sempre à mesma hora todos os dias. Tome os comprimidos inteiros. Não os esmague, corte ou mastigue. Não tome comprimidos dispersos. Não é certo que administre a dose

correcta se esmagar, cortar, mastigar ou dispersar os comprimidos. Os comprimidos de SPRYCEL podem ser tomados com ou sem alimentos.

Precauções especiais de manipulação de SPRYCEL

É improvável que os comprimidos de SPRYCEL se partam. Mas, caso tal aconteça, as outras pessoas, para além dos doentes, devem utilizar luvas quando manipularem SPRYCEL.

Durante quanto tempo tomar SPRYCEL

Tome SPRYCEL diariamente até que o seu médico lhe diga para parar. Assegure-se de que toma SPRYCEL durante o período prescrito (receitado).

Se tomar mais SPRYCEL do que deveria

Se acidentalmente tomar demasiados comprimidos, avise o seu médico **imediatamente**. Poderá precisar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar SPRYCEL

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Tome a próxima dose à hora prevista.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

As seguintes situações podem ser sinais de efeitos indesejáveis graves:

- caso tenha dor no peito, dificuldade em respirar, tosse e desmaio
- caso tenha **hemorragias inesperadas ou formação de nódos negros** sem ter tido uma lesão
- caso note sangue no vômito, nas fezes ou urina ou tenha as fezes escuras
- caso tenha **sinais de infeção** como febre, arrepios fortes
- caso tenha febre, boca ou garganta inflamada, formação de bolhas ou descamação da pele e/ou das mucosas

Contacte o seu médico imediatamente se notar alguma das situações acima referidas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- **Infeções** (incluindo bacteriana, viral e fúngica)
- **Coração e pulmões:** falta de ar
- **Problemas digestivos:** diarreia, sensação de doença ou doença (náuseas e vômitos)
- Pele, cabelo, olhos, gerais: erupção na pele, febre, inchaço em volta da face, das mãos e dos pés, dores de cabeça, sensação de cansaço ou fraqueza, hemorragia
- **Dor:** dores musculares (durante ou após a descontinuação do tratamento), dor de barriga (abdominal)
- **Os exames podem mostrar:** valor baixo de número de plaquetas, valor baixo de número de glóbulos brancos (neutropenia), anemia, líquido em volta dos pulmões

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- **Infeções:** pneumonia, infeção pelo vírus herpes (incluindo citomegalovírus - CMV), infeção do trato respiratório superior, infeção grave do sangue ou dos tecidos (incluindo casos pouco frequentes com desfechos fatais)
- **Coração e pulmões:** palpitações, batimento cardíaco irregular, insuficiência cardíaca congestiva, músculo do coração fraco, pressão arterial elevada, pressão sanguínea aumentada nos pulmões, tosse

- **Problemas digestivos:** alteração do apetite, alteração do paladar, barriga (abdômen) inchada ou distendida, inflamação do cólon (intestinos), prisão de ventre, azia, ulceração na boca, aumento de peso, diminuição de peso, gastrite
- **Pele, cabelo, olhos, gerais:** sensação de formiguelo, comichão, pele seca, acne, inflamação da pele, ruído persistente nos ouvidos, queda de cabelo, transpiração excessiva, alterações da visão (incluindo visão turva e visão distorcida), secura ocular, nódulos negros, depressão, insônia, vermelhidão, tonturas, contusão (nódulo negro), anorexia (falta de apetite), sonolência, edema generalizado
- **Dor:** dor nas articulações, fraqueza muscular, dor no peito, dor em volta das mãos e dos pés, arrebios, rigidez nos músculos e nas articulações, espasmos musculares
- **Os exames podem mostrar:** líquido em volta do coração, líquido nos pulmões, arritmia, neutropenia febril, hemorragia gastrointestinal, níveis elevados de ácido úrico no sangue

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- **Coração e pulmões:** ataque cardíaco (incluindo desfechos fatais), inflamação da membrana que reveste o coração (saco fibroso), ritmo cardíaco irregular, dor no peito por falta de fornecimento de sangue ao coração (angina), pressão arterial baixa, estreitamento das vias respiratórias que pode provocar dificuldades em respirar, asma, pressão sanguínea aumentada nas artérias (vasos sanguíneos) dos pulmões
- **Problemas digestivos:** inflamação do pâncreas, úlcera péptica, inflamação do tubo digestivo, barriga (abdômen) inchada, rasgo na pele do canal anal, dificuldade em engolir, inflamação da vesícula biliar, bloqueio dos ductos biliares, refluxo gastro-esofágico (uma doença em que o ácido ou outros conteúdos do estômago voltam a subir para a garganta)
- **Pele, cabelo, olhos, geral:** reações alérgicas, incluindo nódulos vermelhos e moles na pele (eritema nodoso), ansiedade, confusão, alterações do humor, diminuição do desejo sexual, desmaios, tremor, inflamação do olho que provoca vermelhidão ou dor, uma doença na pele caracterizada por manchas vermelhas, moles e bem definidas, acompanhadas de febre de início rápido e valor alto do número de células brancas no sangue (dermatose neutrófila), perda de audição, sensibilidade à luz, insuficiência visual, aumento de formação de lágrima, alteração na coloração da pele, inflamação do tecido gordo sob a pele, úlceras na pele, bolhas na pele, alterações nas unhas, alterações no cabelo, alterações nos pés e mãos, insuficiência renal, frequência em urinar, aumento dos seios nos homens, perturbação menstrual, desconforto e fraqueza geral, função da tireoide diminuída, perda de equilíbrio quando caminha, osteonecrose (uma doença com redução do fluxo sanguíneo nos ossos, que podem causar perda de osso e morte do osso), artrite, inchaço na pele em qualquer zona do corpo
- **Dor:** inflamação das veias que pode provocar vermelhidão, sensibilidade ao toque e inchaço, inflamação do tendão
- **Cérebro:** perda de memória
- **Os exames podem mostrar:** resultados anormais nos testes sanguíneos e possível diminuição da função dos rins, provocado pelos resíduos do tumor a morrer (síndrome de lise tumoral), níveis baixos de albumina no sangue, níveis baixos de linfócitos (um tipo de glóbulos brancos) no sangue, níveis altos de colesterol no sangue, nódulos linfáticos inchados, hemorragia no cérebro, atividade elétrica irregular do coração, aumento do coração, inflamação do fígado, presença de proteínas na urina, creatina fosfoquinase aumentada (uma enzima normalmente encontrada no coração, no cérebro e nos músculos esqueléticos), troponina elevada (uma enzima encontrada no coração e músculo esquelético), gama-glutamyltransferase aumentada (uma enzima encontrada no fígado), fluido de aparência leitosa ao redor dos pulmões (quilotórax)

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- **Coração e pulmões:** aumento do ventrículo direito no coração, inflamação do músculo do coração, conjunto de condições que resultam do bloqueio do fornecimento de sangue ao músculo cardíaco (síndrome coronária aguda), paragem cardíaca (paragem do fluxo sanguíneo do coração), doença arterial coronária (do coração), inflamação do tecido que cobre o coração e pulmões, coágulos sanguíneos, coágulos sanguíneos nos pulmões
- **Problemas digestivos:** perda de nutrientes vitais do seu sistema digestivo tais como as proteínas, obstrução do intestino, fístula anal (uma abertura anormal do anus para a pele à volta do anus), insuficiência da função renal, diabetes

- **Pele, cabelo, olhos, geral:** convulsões, inflamação do nervo ótico que pode provocar perda total ou parcial da visão, manchas azul-arroxeadas na pele, função da tireoide anormalmente alta, inflamação da glândula da tireoide, ataxia (uma doença associada com falta de coordenação muscular), dificuldade em andar, aborto, inflamação dos vasos sanguíneos da pele, fibrose da pele
- **Cérebro:** AVC (acidente cerebrovascular), episódio temporário de disfunção neurológica provocado por perda de fluxo sanguíneo, paralisia do nervo facial, demência
- **Sistema imunitário:** reação alérgica grave
- **Musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos:** fusão atrasada das extremidades arredondadas que formam articulações (epífises); crescimento mais lento ou atrasado

Outros efeitos indesejáveis que foram comunicados com frequência desconhecida (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis)

- Inflamação dos pulmões
- Hemorragia no estômago e intestinos que pode causar morte
- Recorrência (reativação) da infecção pelo vírus da hepatite B caso tenha tido hepatite B no passado (uma infecção do fígado)
- Uma reação com febre, formação de bolhas na pele, e ulceração das mucosas
- Doença dos rins com sintomas que incluem edema e resultados anormais nos testes laboratoriais tais como proteína na urina e nível reduzido de proteína no sangue
- Danos nos vasos sanguíneos conhecidos como microangiopatia trombótica (MAT), incluindo diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, diminuição das plaquetas e formação de coágulos sanguíneos

O seu médico verificará alguns destes efeitos durante o tratamento.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, **fale com o seu médico ou farmacêutico**. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação listado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar SPRYCEL

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco, blister ou embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de SPRYCEL

- A substância ativa é dasatinib. Cada comprimido revestido por película contém 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ou 140 mg de dasatinib (sob a forma mono-hidratada).
- Os outros componentes são:
 - *Núcleo do comprimido:* lactose mono-hidratada (ver secção 2 “SPRYCEL, contém lactose”), celulose microcristalina, croscarmellose sódica, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio
 - *Revestimento:* hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol 400

Qual o aspeto de SPRYCEL e conteúdo da embalagem

SPRYCEL 20 mg: o comprimido revestido por película é branco a esbranquiçado, biconvexo, redondo com a marcação "BMS" numa das faces e "527" na outra face.

SPRYCEL 50 mg: o comprimido revestido por película é branco a esbranquiçado, biconvexo, oval com a marcação "BMS" numa das faces e "528" na outra face.

SPRYCEL 70 mg: o comprimido revestido por película é branco a esbranquiçado, biconvexo, redondo com a marcação "BMS" numa das faces e "524" na outra face.

SPRYCEL 80 mg: o comprimido revestido por película é branco a esbranquiçado, biconvexo, triangular com a marcação "BMS 80" numa das faces e "855" na outra face.

SPRYCEL 100 mg: o comprimido revestido por película é branco a esbranquiçado, biconvexo, oval com a marcação "BMS 100" numa das faces e "852" na outra face.

SPRYCEL 140 mg: o comprimido revestido por película é branco a esbranquiçado, biconvexo, redondo com a marcação "BMS 140" numa das faces e "857" na outra face.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg ou 70 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens contendo 56 comprimidos revestidos por película, em 4 blisters calendário cada um com 14 comprimidos revestidos por película, e em embalagens contendo 60 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de dose unitária perfurados. Estão também disponíveis em frascos com fecho resistente à abertura por crianças, contendo 60 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg ou 140 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens contendo 30 x 1 comprimidos revestidos por película, em blisters de dose unitária perfurados. Estão também disponíveis em frascos com fecho resistente à abertura por crianças, contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:

<http://www.emea.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

SPRYCEL 10 mg/ml pó para suspensão oral dasatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi-lhe receitado a si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer efeitos indesejáveis possíveis não incluídos neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é SPRYCEL e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar SPRYCEL
3. Como tomar SPRYCEL
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar SPRYCEL
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é SPRYCEL e para que é utilizado

SPRYCEL contém a substância ativa dasatinib. Este medicamento é utilizado no tratamento da leucemia mieloide crónica (LMC) e leucemia linfoblástica aguda (LLA) positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) em adolescentes e crianças com pelo menos um ano de idade. A leucemia é um cancro dos glóbulos brancos do sangue. Estes glóbulos brancos geralmente ajudam o organismo a combater infeções. Em pessoas com LMC, os glóbulos brancos denominados granulócitos começam a crescer sem controlo. SPRYCEL inibe (impede) o crescimento destas células leucémicas.

Se tiver quaisquer questões sobre o modo de ação de SPRYCEL ou porque este medicamento lhe foi prescrito a si ou ao seu filho, consulte o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar SPRYCEL

Não tome SPRYCEL

- se tem **alergia** a dasatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se você ou o seu filho puder ser alérgico, consulte o seu médico para aconselhamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar SPRYCEL

- se está a tomar **medicamentos para fluidificar o sangue** ou prevenir formação de coágulos (ver "Outros medicamentos e SPRYCEL")
- se tem problemas no fígado ou no coração, ou costumava ter
- se começar a **ter dificuldade em respirar, dor no peito ou tosse** enquanto toma SPRYCEL: podem ser sinais de retenção de líquido nos pulmões ou no peito (que pode ser mais frequente em doentes com 65 anos ou mais), ou devido a alterações nos vasos sanguíneos que fornecem os pulmões
- se alguma vez teve ou possa ter uma infeção pelo vírus da hepatite B. SPRYCEL pode fazer com que a hepatite B volte a ficar ativa, o que pode levar à morte em alguns casos. Os doentes

devem ser avaliados cuidadosamente pelo médico para identificar sinais desta infeção antes de iniciarem o tratamento.

- Se apresentar nódoas negras (hematomas), sangramentos (hemorragias), febre, fadiga e confusão quando tomar SPRYCEL, contacte o seu médico. Este pode ser um sinal de danos nos vasos sanguíneos conhecido como microangiopatia trombótica (MAT).

O seu médico irá verificar regularmente a sua situação para confirmar se SPRYCEL está a ter o efeito desejado. Durante o tratamento com SPRYCEL também lhe serão feitas regularmente análises ao sangue a si ou ao seu filho.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças com menos de um ano de idade.

O crescimento e desenvolvimento ósseo serão cuidadosamente monitorizados em crianças que estejam a tomar SPRYCEL.

Outros medicamentos e SPRYCEL

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

SPRYCEL é degradado principalmente pelo fígado. Certos medicamentos podem interferir com o efeito de SPRYCEL quando tomados em conjunto.

Os seguintes medicamentos não podem ser utilizados com SPRYCEL:

- cetoconazol, itraconazol - são **medicamentos antifúngicos**
- eritromicina, claritromicina, telitromicina - são **antibióticos**
- ritonavir - é um **medicamento antivírico**
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital - são tratamentos para a epilepsia
- rifampicina - é um tratamento para a **tuberculose**
- famotidina, omeprazol - são medicamentos que **bloqueiam os ácidos do estômago**
- hipericão - uma preparação de plantas medicinais obtida sem receita médica utilizada para tratar a **depressão** e outras condições (também conhecida como *Hypericum perforatum*)

Não tome medicamentos que neutralizam os ácidos do estômago (**antiácidos** como o hidróxido de alumínio ou hidróxido de magnésio) nas **2 horas antes ou 2 horas após tomar SPRYCEL**.

Informe o seu médico se estiver a tomar **medicamentos para fluidificar o sangue** ou prevenir a formação de coágulos.

SPRYCEL com alimentos e bebidas

Não tome SPRYCEL com toranja ou sumo de toranja.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou puder estar grávida, **consulte imediatamente o seu médico**. **SPRYCEL não se destina a ser utilizado durante a gravidez** a não ser que claramente necessário. O seu médico analisará consigo o risco potencial de tomar SPRYCEL durante a gravidez.

Tanto os homens como as mulheres a tomar SPRYCEL serão aconselhados a utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Se estiver a amamentar, avise o seu médico. Deverá suspender a amamentação enquanto estiver a tomar SPRYCEL.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Caso tenha efeitos indesejáveis como tonturas e visão turva, deverá ter precaução particular quando conduzir ou utilizar máquinas.

SPRYCEL contém sacarose

Se lhe foi dito pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Contém 0,29 g de sacarose por ml de suspensão oral. Isto deve ser tomado em consideração no caso de doentes com diabetes mellitus. Pode ser prejudicial para os dentes.

SPRYCEL contém sódio

Este medicamento contém 2,1 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) por ml de suspensão oral de SPRYCEL. Na dose máxima diária de 16 ml de suspensão oral, isto é equivalente a 1,7% da dose diária máxima de 2 g de sódio por adulto recomendada pela OMS.

SPRYCEL contém ácido benzoico e benzoato de sódio

SPRYCEL contém 0,25 mg de ácido benzoico em cada ml de suspensão oral e 0,25 mg de benzoato de sódio em cada ml de suspensão oral.

O ácido benzoico/sal de benzoato pode aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) em recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

SPRYCEL contém álcool benzílico

SPRYCEL contém 0,017 mg de álcool benzílico em cada ml de suspensão oral.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

O uso de SPRYCEL não é recomendado durante a gravidez. Consulte o seu médico ou farmacêutico se estiver grávida ou a amamentar. Isso acontece porque grandes quantidades de álcool benzílico podem acumular-se no seu corpo e causar efeitos indesejáveis (conhecidos como “acidose metabólica”).

Peça aconselhamento ao seu médico ou farmacêutico se tiver uma doença hepática ou renal. Isso acontece porque grandes quantidades de álcool benzílico podem acumular-se no seu corpo e causar efeitos indesejáveis (conhecidos como “acidose metabólica”).

SPRYCEL contém dióxido de enxofre (E220)

Pode causar raras reações graves de hipersensibilidade e broncoespasmo.

3. Como tomar SPRYCEL

SPRYCEL apenas será prescrito por um médico com experiência no tratamento de leucemia. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A suspensão oral de SPRYCEL é administrado uma vez por dia. O médico decidirá qual é a dose correta com base no seu peso. A dose inicial de SPRYCEL é calculada com base no peso corporal como mostrado abaixo:

Peso corporal (kg)	Dose diária, ml (mg)
5 a menos de 10 kg	4 ml (40 mg)
10 a menos de 20 kg	6 ml (60 mg)
20 a menos de 30 kg	9 ml (90 mg)
30 a menos de 45 kg	10,5 ml (105 mg)
pelo menos 45 kg	12 ml (120 mg)

SPRYCEL também está disponível em comprimidos para uso em adultos e crianças a partir de um ano de idade e com peso superior a 10 kg. O pó para suspensão oral deve ser usado em doentes com um peso inferior a 10 kg e doentes que não consigam engolir comprimidos. Poderá verificar-se uma alteração na dose ao ser efetuada a troca de formulação (isto é, comprimidos e pó para suspensão oral), portanto, não deverá trocar de uma formulação para outra. O médico decidirá qual a formulação e dose corretas com base no seu peso, quaisquer efeitos indesejáveis e resposta ao tratamento.

Não existe uma dose recomendada de SPRYCEL para crianças com menos de 1 ano de idade.

Dependendo de como responder ao tratamento, o seu médico poderá sugerir uma dose superior ou inferior, ou mesmo interromper o tratamento por pouco tempo.

Como tomar SPRYCEL

O seu farmacêutico ou profissional de saúde qualificado irá reconstituir SPRYCEL pó para suspensão oral (mistura para formar um líquido) para formar SPRYCEL suspensão oral antes de o disponibilizar.

SPRYCEL deve ser tomado à mesma hora todos os dias. SPRYCEL pode ser tomado com ou sem alimentos. SPRYCEL suspensão oral pode ser misturado com leite, iogurte, sumo de maçã ou compota de maçã.

Consulte as "Instruções para administração ao doente" no final do folheto informativo para saber como administrar uma dose de suspensão oral de SPRYCEL.

Precauções especiais de manipulação de SPRYCEL

As outras pessoas, para além dos doentes, devem utilizar luvas quando manipularem SPRYCEL.

As mulheres grávidas ou a amamentar devem evitar a exposição ao pó para suspensão oral SPRYCEL.

Durante quanto tempo tomar SPRYCEL

Tome SPRYCEL diariamente até que o seu médico lhe diga para parar. Assegure-se de que toma SPRYCEL durante o período prescrito (receitado).

Se tomar mais SPRYCEL do que deveria

Se acidentalmente tomar demasiado SPRYCEL, avise o seu médico **imediatamente**. Poderá precisar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar SPRYCEL

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a próxima dose à hora prevista.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

As seguintes situações podem ser sinais de efeitos indesejáveis graves:

- caso tenha dor no peito, dificuldade em respirar, tosse e desmaio
- caso tenha **hemorragias inesperadas ou formação de nódos negros** sem ter tido uma lesão
- caso note sangue no vômito, nas fezes ou urina ou tenha as fezes escuras
- caso tenha **sinais de infeção** como febre, arrepios fortes
- caso tenha febre, boca ou garganta inflamada, formação de bolhas ou descamação da pele e/ou das mucosas

Contacte o seu médico imediatamente se notar alguma das situações acima referidas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- **Infeções** (incluindo bacteriana, viral e fúngica)
- **Coração e pulmões:** falta de ar
- **Problemas digestivos:** diarreia, sensação de doença ou doença (náuseas e vômitos)

- **Pele, cabelo, olhos, gerais:** erupção na pele, febre, inchaço em volta da face, das mãos e dos pés, dores de cabeça, sensação de cansaço ou fraqueza, hemorragia
- **Dor:** dores musculares (durante ou após a descontinuação do tratamento), dor de barriga (abdominal)
- **Os exames podem mostrar:** valor baixo de número de plaquetas, valor baixo de número de glóbulos brancos (neutropenia), anemia, líquido em volta dos pulmões

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- **Infeções:** pneumonia, infecção pelo vírus herpes (incluindo citomegalovírus - CMV), infecção do trato respiratório superior, infecção grave do sangue ou dos tecidos (incluindo casos pouco frequentes com desfechos fatais)
- **Coração e pulmões:** palpitações, batimento cardíaco irregular, insuficiência cardíaca congestiva, músculo do coração fraco, pressão arterial elevada, pressão sanguínea aumentada nos pulmões, tosse
- **Problemas digestivos:** alteração do apetite, alteração do paladar, barriga (abdômen) inchada ou distendida, inflamação do cólon (intestinos), prisão de ventre, azia, ulceração na boca, aumento de peso, diminuição de peso, gastrite
- **Pele, cabelo, olhos, gerais:** sensação de formigueiro, comichão, pele seca, acne, inflamação da pele, ruído persistente nos ouvidos, queda de cabelo, transpiração excessiva, alterações da visão (incluindo visão turva e visão distorcida), secura ocular, nódos negros, depressão, insônia, vermelhidão, tonturas, contusão (nódoa negra), anorexia (falta de apetite), sonolência, edema generalizado
- **Dor:** dor nas articulações, fraqueza muscular, dor no peito, dor em volta das mãos e dos pés, arrepios, rigidez nos músculos e nas articulações, espasmos musculares
- **Os exames podem mostrar:** líquido em volta do coração, líquido nos pulmões, arritmia, neutropenia febril, hemorragia gastrointestinal, níveis elevados de ácido úrico no sangue

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- **Coração e pulmões:** ataque cardíaco (incluindo desfechos fatais), inflamação da membrana que reveste o coração (saco fibroso), ritmo cardíaco irregular, dor no peito por falta de fornecimento de sangue ao coração (angina), pressão arterial baixa, estreitamento das vias respiratórias que pode provocar dificuldades em respirar, asma, pressão sanguínea aumentada nas artérias (vasos sanguíneos) dos pulmões
- **Problemas digestivos:** inflamação do pâncreas, úlcera péptica, inflamação do tubo digestivo, barriga (abdômen) inchada, rasgo na pele do canal anal, dificuldade em engolir, inflamação da vesícula biliar, bloqueio dos ductos biliares, refluxo gastro-esofágico (uma doença em que o ácido ou outros conteúdos do estômago voltam a subir para a garganta)
- **Pele, cabelo, olhos, geral:** reações alérgicas, incluindo nódulos vermelhos e moles na pele (eritema nodoso), ansiedade, confusão, alterações do humor, diminuição do desejo sexual, desmaios, tremor, inflamação do olho que provoca vermelhidão ou dor, uma doença na pele caracterizada por manchas vermelhas, moles e bem definidas, acompanhadas de febre de início rápido e valor alto do número de células brancas no sangue (dermatose neutrófila), perda de audição, sensibilidade à luz, insuficiência visual, aumento de formação de lágrima, alteração na coloração da pele, inflamação do tecido gordo sob a pele, úlceras na pele, bolhas na pele, alterações nas unhas, alterações no cabelo, alterações nos pés e mãos, insuficiência renal, frequência em urinar, aumento dos seios nos homens, perturbação menstrual, desconforto e fraqueza geral, função da tireoide diminuída, perda de equilíbrio quando caminha, osteonecrose (uma doença com redução do fluxo sanguíneo nos ossos, que podem causar perda de osso e morte do osso), artrite, inchaço na pele em qualquer zona do corpo
- **Dor:** inflamação das veias que pode provocar vermelhidão, sensibilidade ao toque e inchaço, inflamação do tendão
- **Cérebro:** perda de memória
- **Os exames podem mostrar:** resultados anormais nos testes sanguíneos e possível diminuição da função dos rins, provocado pelos resíduos do tumor a morrer (síndrome de lise tumoral), níveis baixos de albumina no sangue, níveis baixos de linfócitos (um tipo de glóbulos brancos) no sangue, níveis altos de colesterol no sangue, nódulos linfáticos inchados, hemorragia no cérebro, atividade elétrica irregular do coração, aumento do coração, inflamação do fígado,

presença de proteínas na urina, creatina fosfoquinase aumentada (uma enzima normalmente encontrada no coração, no cérebro e nos músculos esqueléticos), troponina elevada (uma enzima encontrada no coração e músculo esquelético), gama-glutamyltransferase aumentada (uma enzima encontrada no fígado), fluido de aparência leitosa ao redor dos pulmões (quilotórax)

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- **Coração e pulmões:** aumento do ventrículo direito no coração, inflamação do músculo do coração, conjunto de condições que resultam do bloqueio do fornecimento de sangue ao músculo cardíaco (síndrome coronário agudo), paragem cardíaca (paragem do fluxo sanguíneo do coração), doença arterial coronária (do coração), inflamação do tecido que cobre o coração e pulmões, coágulos sanguíneos, coágulos sanguíneos nos pulmões
- **Problemas digestivos:** perda de nutrientes vitais do seu sistema digestivo tais como as proteínas, obstrução do intestino, fístula anal (uma abertura anormal do ânus para a pele à volta do ânus), insuficiência da função renal, diabetes
- **Pele, cabelo, olhos, geral:** convulsões, inflamação do nervo ótico que pode provocar perda total ou parcial da visão, manchas azul-arroxeadas na pele, função da tiroide anormalmente alta, inflamação da glândula da tiroide, ataxia (uma doença associada com falta de coordenação muscular), dificuldade em andar, aborto, inflamação dos vasos sanguíneos da pele, fibrose da pele
- **Cérebro:** AVC (acidente cerebrovascular), episódio temporário de disfunção neurológica provocado por perda de fluxo sanguíneo, paralisia do nervo facial, demência
- **Sistema imunitário:** reação alérgica grave
- **Musculosqueléticos e dos tecidos conjuntivos:** fusão atrasada das extremidades arredondadas que formam articulações (epífises); crescimento mais lento ou atrasado

Outros efeitos indesejáveis que foram comunicados com frequência desconhecida (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis)

- Inflamação dos pulmões
- Hemorragia no estômago e intestinos que pode causar morte
- Recorrência (reativação) da infeção pelo vírus da hepatite B caso tenha tido hepatite B no passado (uma infeção do fígado)
- Uma reação com febre, formação de bolhas na pele, e ulceração das mucosas
- Doença dos rins com sintomas que incluem edema e resultados anormais nos testes laboratoriais tais como proteína na urina e nível reduzido de proteína no sangue
- Danos nos vasos sanguíneos conhecidos como microangiopatia trombótica (MAT), incluindo diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, diminuição das plaquetas e formação de coágulos sanguíneos

O seu médico verificará alguns destes efeitos durante o tratamento.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, **fale com o seu médico ou farmacêutico**. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação listado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar SPRYCEL

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Pó

Conservar a uma temperatura inferior a 25°C.

Após a reconstituição

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Descarte a suspensão não utilizada 60 dias após a reconstituição.

A suspensão oral reconstituída misturada com leite, iogurte, sumo de maçã ou compota de maçã pode ser conservada a uma temperatura igual ou inferior a 25°C durante até 1 hora.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de SPRYCEL

- A substância ativa é dasatinib. Um frasco de pó para suspensão oral contém 990 mg de dasatinib (como monohidratado). Após reconstituição, cada frasco contém 99 ml de suspensão oral. Cada ml de suspensão oral contém 10 mg de dasatinib (como monohidratado).
- Os outros componentes são: sacarose, carmelose sódica, emulsão de simeticona (constituída por simeticona, triestereato de polietilenoglicolsorbitano, estearato polietoxilato, glicéridos, metilcelulose, goma xantana, ácido benzóico, ácido sórbico, ácido sulfúrico), ácido tartárico, citrato trissódico anidro, sódio benzoato (E211), sílica coloidal hidrofóbica, aroma de bagas variadas (que contém: álcool benzílico, dióxido de enxofre) (ver secção 2 “O que precisa saber antes de tomar SPRYCEL”).

Qual o aspeto de SPRYCEL e conteúdo da embalagem

SPRYCEL é fornecido como um pó branco a esbranquiçado para suspensão oral que forma uma suspensão opaca de cor branca a amarela após a reconstituição com água.

Um frasco de plástico de 120 ml (com fecho resistente à abertura por crianças) contém 33 g de pó para suspensão oral.

Após a reconstituição, o frasco contém 99 ml de suspensão oral, dos quais 90 ml destinam-se à posologia e administração.

Cada embalagem também contém um adaptador de frasco (PIBA) e uma seringa graduada de administração oral de 12 ml num saco plástico selado.

Cada embalagem contém um frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15 Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:

<http://www.emea.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Instruções para administração ao doente

Estas instruções mostram como administrar uma dose de suspensão oral de SPRYCEL ao doente. Uma vez reconstituída pelo seu farmacêutico ou profissional de saúde, a suspensão oral deve ser administrada apenas com a seringa graduada fornecida com cada embalagem. O médico decidirá qual é a dose correta com base no seu peso. Certifique-se de que lê e entende estas instruções antes de usar a suspensão oral.

O que precisa saber antes de utilizar este medicamento

- Tome a suspensão oral de SPRYCEL com o estômago vazio ou cheio.
- Lave as mãos antes e depois de cada utilização.
- Conserve a suspensão oral reconstituída no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.
- Verifique qual é a dose total prescrita e determine o número de mililitros (ml) de que vai precisar.
- Se a quantidade necessária for superior a 11 ml, a mesma deve ser dividida em duas doses, conforme mostrado abaixo:

Como dividir uma dose superior a 11 ml

Dose total prescrita (ml)	Primeira dose (ml)	Segunda dose (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Antes de preparar uma dose de suspensão oral de SPRYCEL para a administrar ao doente, prepare o seguinte material:

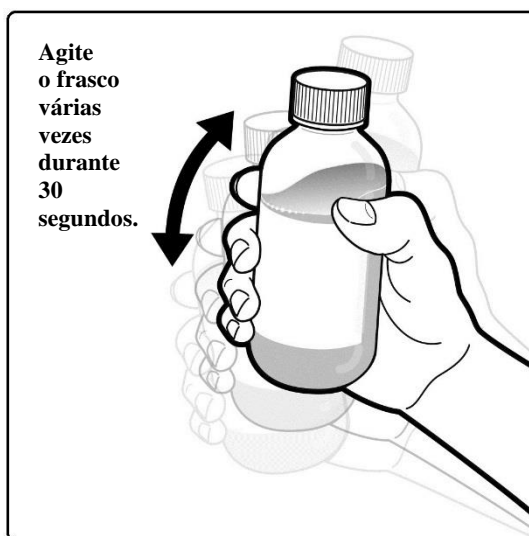
- Uma toalha de papel
- 1 frasco de suspensão oral de SPRYCEL que contenha uma suspensão opaca de cor branca a amarela.
- A seringa para administração oral de 12 ml fornecida com o frasco.
- Um pequeno recipiente com água para lavar a seringa.



Prepare cuidadosamente a suspensão oral de SPRYCEL para administração, meça a dose e encha a seringa, da seguinte forma:

1. Agite o frasco fechado durante 30 segundos para misturar a suspensão oral de SPRYCEL.

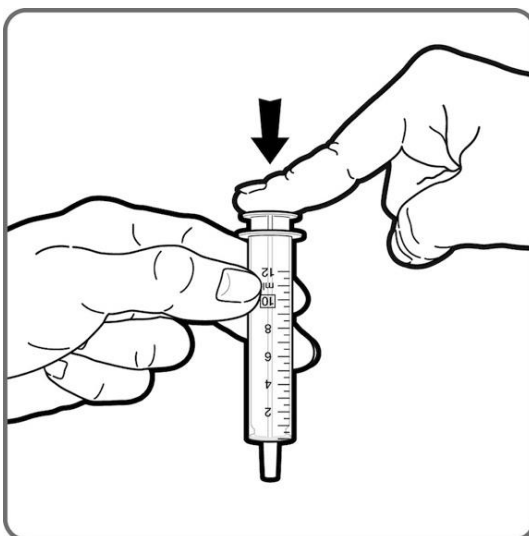
- Agite bem antes de cada utilização.



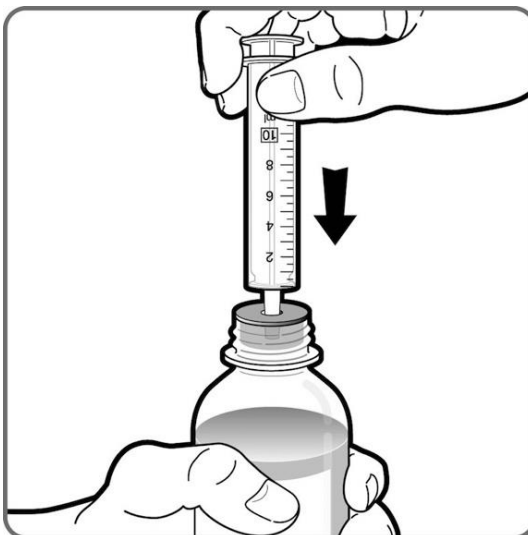
2. Retire o fecho do frasco. Certifique-se de que o adaptador fornecido com o frasco para a colocação da seringa está firmemente introduzido no frasco.



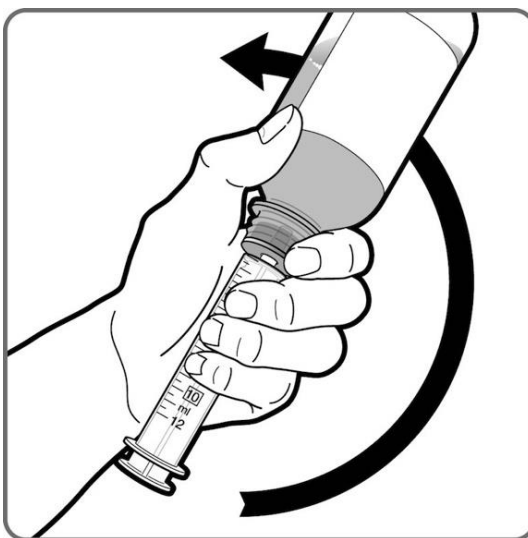
3. Antes de começar, observe as medidas na parte lateral da seringa para ver qual é a quantidade que deve encher. Tenha em consideração que as marcas na seringa estão em ml. Encontre a marca que corresponda à dose prescrita pelo seu médico. Antes de cada utilização, certifique-se de que o êmbolo da seringa está empurrado até ao fundo do corpo da seringa.



4. Com o frasco na posição vertical, insira a ponta da seringa firmemente no adaptador do frasco.

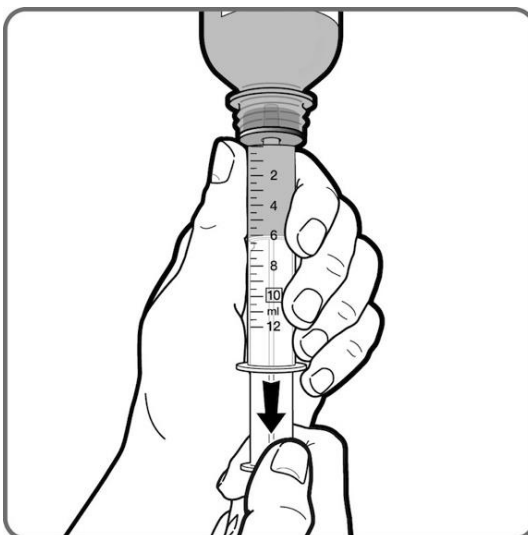


5. Segurando firmemente a ponta da seringa no frasco, vire o frasco com a seringa de cabeça para baixo.

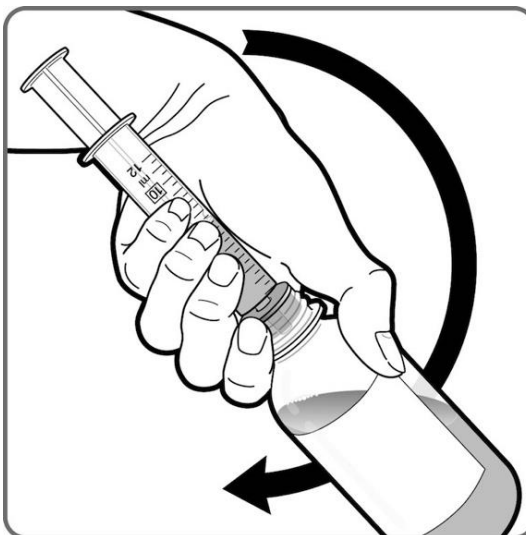


6. Retire lentamente a quantidade de suspensão oral de SPRYCEL prescrita puxando o êmbolo da seringa até atingir a marca da dose prescrita.

- Segure o êmbolo de forma a evitar que se mova. Pode gerar-se um vácuo que puxe o êmbolo de novo para dentro do corpo da seringa.
- Se o conteúdo disponível num frasco não for suficiente, utilize um segundo frasco para completar a dose total prescrita. Agite o segundo frasco antes de usar.



7. Segurando firmemente a ponta da seringa no frasco, vire novamente o frasco com a seringa com a cabeça para cima.



8. Retire a seringa do frasco tendo o cuidado para não pressionar o êmbolo.



9. Com o doente em posição vertical, coloque-lhe a ponta da seringa na boca, entre o lado da boca e a língua. Empurre lentamente o êmbolo para baixo até que toda a dose tenha sido administrada.

- Verifique se o doente engoliu toda a dose.
- Se for necessária uma segunda dose para completar a dose total prescrita, repita os passos de 3 a 10.
- Volte a colocar o fecho no frasco e feche bem. Guarde-a na posição vertical.



10. Lave o exterior e o interior da seringa com água e deixe secar ao ar após cada utilização para a voltar a utilizar no dia seguinte.

- Não lavar numa máquina de lavar louça.
- Para evitar danificar a seringa, não a desmonte.



11. No folheto informativo (ver secção 5 "Como conservar Sprycel") encontrará as instruções sobre como descartar qualquer medicamento, seringa e frasco não utilizados.



Se tiver alguma questão sobre como preparar ou administrar uma dose de suspensão oral DE SPRYCEL, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

A seguinte informação destina-se somente a profissionais de saúde:

Instruções para a reconstituição do pó para suspensão oral

O pó para suspensão oral SPRYCEL deve ser reconstituído da seguinte forma:

Nota: Se tiver de reconstituir mais de um frasco, reconstitua um frasco de cada vez

Lave as mãos antes de iniciar a constituição. Este procedimento deve ser executado numa superfície limpa.

Passo 1: Bata suavemente no fundo de cada frasco (que contém 33 g de pó para suspensão oral SPRYCEL) para soltar o pó. Retire o fecho resistente à abertura por crianças e o selo de película. Adicione 77,0 ml de água purificada de uma vez para ao frasco e feche bem com o fecho.

Passo 2: Inverta imediatamente o frasco para injetáveis e agite vigorosamente durante pelo menos 60 segundos para obter uma suspensão homogênea. Se ainda houver grumos visíveis, continue a agitar até que não seja visível nenhum grumo. Esta forma de reconstituição produz 90 ml (volume administrável) de 10 mg/ml de suspensão oral SPRYCEL.

Passo 3: Retire o fecho, insira o adaptador do frasco (PIBA) no gargalo da frasco e feche o frasco firmemente com o fecho resistente à abertura por crianças.

Passo 4: Escreva o prazo de validade da suspensão oral reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão oral reconstituída é de 60 dias a partir da data de reconstituição).

Passo 5: Entregue o frasco com o adaptador PIBA inserido, o folheto informativo e seringa graduada para administração oral na embalagem original ao doente ou para ao prestador de cuidados. Lembre o doente ou o prestador de cuidados que deve agitar o frasco vigorosamente antes de cada utilização.