

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SPRYCEL 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
SPRYCEL 50 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
SPRYCEL 70 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
SPRYCEL 80 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
SPRYCEL 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
SPRYCEL 140 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

SPRYCEL 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 27 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

SPRYCEL 50 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 67,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

SPRYCEL 70 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 70 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 94,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

SPRYCEL 80 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 108 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

SPRYCEL 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 135,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

SPRYCEL 140 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 189 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

SPRYCEL 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη "BMS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "527" από την άλλη πλευρά.

SPRYCEL 50 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη "BMS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "528" από την άλλη πλευρά.

SPRYCEL 70 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη "BMS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "524" από την άλλη πλευρά.

SPRYCEL 80 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, τριγωνικό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη "BMS 80" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "855" από την άλλη πλευρά.

SPRYCEL 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη "BMS 100" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "852" από την άλλη πλευρά.

SPRYCEL 140 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη "BMS 140" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "857" από την άλλη πλευρά.

#### **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

##### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το SPRYCEL ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με:

- προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) στη χρόνια φάση, θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+).
- ΧΜΛ στη χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με imatinib.
- Ph+ οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία.

Το SPRYCEL ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με:

- προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΧΜΛ στη χρόνια φάση (Ph+ ΧΜΛ-CP) ή Ph+ ΧΜΛ-CP με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με imatinib.
- προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

##### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από γιατρό έμπειρο στη διάγνωση και στη θεραπεία ασθενών με λευχαιμία.

Δοσολογία

Ενήλικοι ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ΧΜΛ σε χρόνια φάση είναι 100 mg dasatinib μία φορά ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ταχέως εξελισσόμενη, μυελογενή ή λεμφοειδή βλαστικής φάσης (προχωρημένης φάσης) ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ, είναι 140 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός (Ph+ ΧΜΛ-CP και Ph+ ΟΛΛ)

Η δόση για παιδιά και εφήβους στηρίζεται στο σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 1). Το dasatinib χορηγείται από στόματος μία φορά ημερησίως σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

SPRYCEL ή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών Προϊόντος του SPRYCEL κόνις για πόσιμο εναιώρημα). Η δόση θα πρέπει να υπολογίζεται εκ νέου κάθε 3 μήνες βάσει μεταβολών στο σωματικό βάρος ή συχνότερα, εάν είναι απαραίτητο. Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα. Σύσταση αύξησης ή μείωσης της δοσολογίας στηρίζεται στην ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Δεν υπάρχει εμπειρία με το SPRYCEL στη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία SPRYCEL και η κόνις για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL δεν είναι βιοϊσοδύναμα. Οι ασθενείς οι οποίοι είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία και επιθυμούν να μεταπηδήσουν από τη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL στα δισκία SPRYCEL ή οι ασθενείς οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία και επιθυμούν να μεταπηδήσουν από τα δισκία στο πόσιμο εναιώρημα, μπορούν να το κάνουν, υπό την προϋπόθεση ότι ακολουθούνται οι ορθές συστάσεις χορήγησης για τη δοσολογική μορφή.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης των δισκίων SPRYCEL σε παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Δοσολογία των δισκίων SPRYCEL για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΑ-CP ή Ph+ ΟΛΛ**

Σωματικό βάρος (kg) <sup>a</sup>	Ημερήσια δόση (mg)
10 έως λιγότερο από 20 kg	40 mg
20 έως λιγότερο από 30 kg	60 mg
30 έως λιγότερο από 45 kg	70 mg
τουλάχιστον 45 kg	100 mg

<sup>a</sup> Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

#### Διάρκεια θεραπείας

Στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με το SPRYCEL σε ενήλικους με Ph+ ΧΜΑ-CP, ταχέως εξελισσόμενη, μυελογενή ή λεμφοειδή βλαστικής φάσης (προχωρημένης φάσης) ΧΜΑ ή Ph+ ΟΛΛ και παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΑ-CP συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι να μην είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή. Το αποτέλεσμα της διακοπής της θεραπείας στην μακροπρόθεσμη έκβαση της νόσου μετά την επίτευξη κυτταρογενετικής ή μοριακής ανταπόκρισης [συμπεριλαμβανομένης της πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (CCyR), της μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR) και της MR4.5] δεν έχει ερευνηθεί.

Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία με SPRYCEL σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ χορηγήθηκε συνεχόμενα και προστέθηκε σε διαδοχικούς κύκλους κύριας χημειοθεραπείας, για μέγιστο διάστημα δύο ετών. Σε ασθενείς που υποβάλλονται ακολούθως σε μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, το SPRYCEL μπορεί να χορηγηθεί για ένα επιπλέον έτος μετά τη μεταμόσχευση.

Για να επιτευχθεί η συνιστώμενη δοσολογία, το SPRYCEL διατίθεται σε μορφή δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο των 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg και 140 mg και σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα (εναιώρημα 10 mg/mL μετά την ανασύσταση). Σύσταση αύξησης ή μείωσης της δοσολογίας στηρίζεται στην ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς.

#### Αύξηση της δόσης

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ΧΜΑ και Ph+ ΟΛΛ, η αύξηση της δόσης στα 140 mg μία φορά ημερησίως (χρόνιας φάσης ΧΜΑ) ή 180 mg μία φορά ημερησίως (προχωρημένης φάσης ΧΜΑ ή Ph+ ΟΛΛ) επετράπη σε ασθενείς που δεν πέτυχαν αιματολογική ή κυτταρογενετική ανταπόκριση με τη συνιστώμενη δόση έναρξης.

Οι ακόλουθες κλιμακώσεις της δόσης που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 συνιστώνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΑ-CP που δεν επιτυγχάνουν αιματολογική, κυτταρογενετική και μοριακή ανταπόκριση στα ενδεδειγμένα χρονικά σημεία, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και ανέχονται τη θεραπεία.

**Πίνακας 2: Κλιμάκωση της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP**

	Δόση (μέγιστη δόση την ημέρα)	
	Δόση έναρξης	Κλιμάκωση
Δισκία	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Κλιμάκωση της δόσης δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς το SPRYCEL χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Προσαρμογή δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Σε κλινικές μελέτες, η μυελοκαταστολή αντιμετωπίστηκε με διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων και ερυθροκυττάρων χρησιμοποιήθηκαν όπως άρμοζε. Σε ασθενείς με ανθεκτική μυελοκαταστολή, έχει χρησιμοποιηθεί αιμοποιητικός αυξητικός παράγων.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τις προσαρμογές της δόσης στους ενήλικες συνοψίζονται στον Πίνακα 3 και στους παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP στον Πίνακα 4. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίζονται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αναφέρονται σε ξεχωριστή παράγραφο, η οποία παρατίθεται μετά τους πίνακες.

**Πίνακας 3: Προσαρμογές δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε ενήλικες**

<p>Ενήλικες με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (δόση έναρξης 100 mg μία φορά την ημέρα)</p>	<p>AAO &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L και/ή αιμοπετάλια &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Διακόψτε τη θεραπεία μέχρι AAO ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/L και τα αιμοπετάλια ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2 Ξαναρχίστε τη θεραπεία στην αρχική δόση έναρξης.</li> <li>3 Εάν τα αιμοπετάλια &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/L και/ή επανεμφάνιση AAO &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L για &gt; 7 ημέρες, επαναλάβετε το βήμα 1 και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση 80 mg μία φορά την ημέρα για δεύτερο επεισόδιο. Για τρίτο επεισόδιο, μειώστε περαιτέρω την δόση στα 50 mg μία φορά ημερησίως (για νεοδιαγνωσμένους ασθενείς) ή διακόψτε (για ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με imatinib).</li> </ol>
<p>Ενήλικες με ταχέως εξελισσόμενη και βλαστικής φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ (δόση έναρξης 140 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>AAO &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L και/ή αιμοπετάλια &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Ελέγξτε εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία (αναρρόφηση μυελού ή βιοψία).</li> <li>2 Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, σταματήστε τη θεραπεία μέχρι AAO ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/L και τα αιμοπετάλια ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/L και ξαναρχίστε με την αρχική δόση έναρξης.</li> <li>3 Εάν επανεμφανισθεί η κυτταροπενία, επαναλάβετε το βήμα 1 και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως (δεύτερο επεισόδιο) ή 80 mg μία φορά ημερησίως (τρίτο επεισόδιο).</li> <li>4 Εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία, εξετάστε αύξηση της δόσης σε 180 mg μία φορά ημερησίως.</li> </ol>

AAO: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

**Πίνακας 4: Προσαρμογές δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP**

	Δόση (μέγιστη δόση την ημέρα)		
	Αρχική δόση έναρξης	Μείωση κατά ένα δοσολογικό επίπεδο	Μείωση κατά δύο δοσολογικά επίπεδα
1. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για διάστημα μεγαλύτερο των 3 εβδομάδων, ελέγξτε εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία (αναρρόφηση ή βιοψία μυελού των οστών).	<b>Δισκία</b>	40 mg	20 mg
		60 mg	40 mg
		70 mg	60 mg
		100 mg	80 mg
2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, σταματήστε τη θεραπεία μέχρι $AAO \geq 1,0 \times 10^9/L$ και τα αιμοπετάλια $\geq 75 \times 10^9/L$ και ξαναρχίστε με την αρχική δόση έναρξης ή σε μειωμένη δόση.			*
3. Εάν επανεμφανισθεί η κυτταροπενία, επαναλάβετε την αναρρόφηση/βιοψία μυελού των οστών και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση.			

AAO: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

\*δεν διατίθεται δισκίο χαμηλότερης δόσης

Για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP, εάν επανεμφανισθεί ουδετεροπενία ή θρομβοπενία βαθμού  $\geq 3$  κατά τη διάρκεια πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης (CHR), η θεραπεία με SPRYCEL θα πρέπει να διακόπτεται και μπορεί να ξαναρχίσει μεταγενέστερα σε μειωμένη δόση. Θα πρέπει να εφαρμόζονται μειώσεις της δόσης για ενδιάμεσων βαθμών κυτταροπενία και ανταπόκριση της νόσου, αναλόγως των αναγκών.

Για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε περιπτώσεις εμφάνισης αιματολογικών τοξικοτήτων βαθμού 1 έως 4. Εάν η ουδετεροπενία και/ή θρομβοπενία οδηγήσουν σε καθυστέρηση του επόμενου κύκλου θεραπείας για διάστημα μεγαλύτερο των 14 ημερών, η θεραπεία με SPRYCEL θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει μεταγενέστερα στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο μόλις ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος θεραπείας. Σε περίπτωση που η ουδετεροπενία και/ή η θρομβοπενία εμμένουν και ο επόμενος κύκλος θεραπείας καθυστερήσει για επιπλέον 7 ημέρες, θα πρέπει να διεξάγεται αξιολόγηση του μυελού των οστών για την αξιολόγηση της κυτταροβρίθειας και του ποσοστού των βλαστών. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι  $<10\%$ , η θεραπεία με SPRYCEL θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι οι τιμές του ANC να επανέλθουν σε  $>500/\mu L$  ( $0,5 \times 10^9/L$ ), οπότε και η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου σε πλήρη δόση. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι  $>10\%$ , μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με SPRYCEL.

#### Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν αναπτυχθεί μία μέτρια μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια 2ου βαθμού με το dasatinib, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να επιλυθεί ή να επανέλθει στην αρχική κατάσταση. Η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχίσει με την ίδια δόση εάν αυτό είναι το πρώτο περιστατικό και η δόση θα πρέπει να μειωθεί εάν πρόκειται για επαναλαμβανόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν αναπτυχθεί σοβαρή μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια 3ου ή 4ου βαθμού με το dasatinib, η θεραπεία πρέπει να σταματήσει μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να επιλυθεί. Ακολούθως, η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί όπως αρμόζει με μειωμένη δόση εξαρτώμενη από τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας. Για ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν 100 mg μία φορά ημερησίως, συνιστάται η μείωση της δόσης σε 80 mg μία φορά ημερησίως με περαιτέρω μείωση από

80 mg σε 50 mg μία φορά ημερησίως, αν απαιτείται. Για ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν 140 mg μία φορά ημερησίως, συνιστάται η μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως με περαιτέρω μείωση από 100 mg μία φορά ημερησίως σε 50 mg μία φορά ημερησίως, αν απαιτείται. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις για τη μείωση της δόσης λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ με μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αν απαιτείται, θα πρέπει να πραγματοποιείται μείωση της δόσης κατά ένα δοσολογικό επίπεδο, σύμφωνα με τις συστάσεις για τη μείωση της δόσης λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω.

#### *Υπεζωκοτική συλλογή*

Εάν διαγνωστεί υπερζωκοτική συλλογή, το dasatinib πρέπει να διακόπτεται μέχρι ο ασθενής να εξεταστεί, να γίνει ασυμπτωματικός ή να επανέλθει στην αρχική κατάσταση. Εάν δεν βελτιωθεί το επεισόδιο σε περίπου μία εβδομάδα, πρέπει να εξετάζεται η χρήση διουρητικών ή κορτικοστεροειδών ή και των δύο εκ παραλλήλου (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Μετά από την επίλυση του πρώτου επεισοδίου, πρέπει να εξετάζεται η επαναφορά του dasatinib στο ίδιο επίπεδο δόσης. Μετά από την επίλυση ενός επόμενου επεισοδίου, η χορήγηση του dasatinib θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου με μία μείωση της αρχικής δόσης. Μετά από την επίλυση ενός σοβαρού επεισοδίου (3ου ή 4ου βαθμού), μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία σωστά με μειωμένη δόση ανάλογα με την σοβαρότητα της αρχικής ανεπιθύμητης ενέργειας.

#### *Μείωση της δόσης για ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4, χυμού γκρέιπφρουτ και SPRYCEL θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν είναι δυνατό, θα πρέπει να επιλέγεται η συγχορήγηση εναλλακτικών φαρμάκων με καθόλου ή ελάχιστη δυνατή πιθανότητα αναστολής ενζύμων. Εάν το SPRYCEL πρέπει να χορηγηθεί με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε:

- 40 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο SPRYCEL των 140 mg την ημέρα.
- 20 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο SPRYCEL των 100 mg την ημέρα.
- 20 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο SPRYCEL των 70 mg την ημέρα.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν SPRYCEL 60 mg ή 40 mg ημερησίως, εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της δόσης του SPRYCEL έως την οριστική διακοπή του αναστολέα του CYP3A4 ή τη μετάβαση σε χαμηλότερη δόση με το σκεύασμα κόνεως για πόσιμο εναιώρημα (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το SPRYCEL κόνις για πόσιμο εναιώρημα). Πριν από την εκ νέου έναρξη του SPRYCEL επιτρέψτε μία περίοδο έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας περίπου μετά τη διακοπή του αναστολέα.

Αυτές οι μειωμένες δόσεις του SPRYCEL προβλέπεται ότι θα οδηγήσουν σε προσαρμογή της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) στο εύρος που παρατηρείται χωρίς αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα με αυτές τις προσαρμογές της δόσης. Σε περίπτωση που μετά τη μείωση της δόσης το SPRYCEL δεν είναι ανεκτό, διακόψτε οριστικά τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 ή διακόψτε προσωρινά το SPRYCEL έως την οριστική διακοπή του αναστολέα. Πριν από την αύξηση της δόσης του SPRYCEL επιτρέψτε μία περίοδο έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας περίπου μετά τη διακοπή του αναστολέα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

Στους ασθενείς αυτούς, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές που να οφείλονται στην ηλικία. Καμία ειδική σύσταση δόσης δεν είναι απαραίτητη για τους ηλικιωμένους.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Ωστόσο, το SPRYCEL πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).



### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν διεξήχθησαν κλινικές μελέτες με το SPRYCEL σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (στην μελέτη σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ εξαιρέθηκαν ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης ορού > 3 φορές πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους και σε μελέτες σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib εξαιρέθηκαν ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης ορού > 1,5 φορές το άνω όριο του φυσιολογικού εύρους). Καθώς η νεφρική κάθαρση του dasatinib και των μεταβολιτών του είναι < 4%, μία μείωση της ολικής κάθαρσης σώματος δεν αναμένεται στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

### Τρόπος χορήγησης

Το SPRYCEL πρέπει να χορηγείται από το στόμα.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να θρυμματίζονται, να κόβονται ή να μασώνται προκειμένου να διατηρείται η δοσολογική συνέπεια και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος έκθεσης του δέρματος, πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να διαλύονται, καθώς η έκθεση σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα διαλυμένο δισκίο είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς που καταπίνουν ένα ολόκληρο δισκίο. Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL διατίθεται επίσης για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP και Ph+ ΟΛΛ και για ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ-CP οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν δισκία.

Το SPRYCEL μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό και πρέπει να λαμβάνεται σταθερά είτε το πρωί είτε το βράδυ (βλ. παράγραφο 5.2). Το SPRYCEL δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Κλινικά σχετιζόμενες αλληλεπιδράσεις

Το dasatinib είναι υπόστρωμα και αναστολέας του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. Συνεπώς, υπάρχει πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από ή τροποποιούν τη δράση του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και των φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών που αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, τελιθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο dasatinib. Γι' αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν το dasatinib, δεν συνιστάται συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν *Hypericum perforatum*, γνωστό και ως βότανο St. John's) μπορεί να μειώσει σημαντικά την έκθεση στο dasatinib, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Συνεπώς, για τους ασθενείς που παίρνουν το dasatinib, πρέπει να επιλέγονται για συγχορήγηση εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα με μικρότερο δυναμικό επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και ενός υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν το dasatinib συγχορηγείται με υποστρώματα του CYP3A4 περιορισμένου θεραπευτικού δείκτη, όπως αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδΐλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και ενός ανταγωνιστή ισταμίνης-2 (H<sub>2</sub>) (π.χ. φαμοτιδίνη), αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη), ή υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου μπορεί να μειώσουν την έκθεση στο dasatinib. Συνεπώς, οι ανταγωνιστές H<sub>2</sub> και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δεν συνιστώνται και τα προϊόντα υδροξειδίου του

αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου πρέπει να χορηγούνται μέχρι 2 ώρες πριν από, έως δύο ώρες μετά τη χορήγηση του dasatinib (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής μελέτης εφάπαξ δόσης, ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να λάβουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης (βλ. παράγραφο 5.2). Λόγω των περιορισμών αυτής της κλινικής μελέτης, συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται το dasatinib σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με το dasatinib σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η εμφάνισή τους είναι πιο πρόωμη και πιο συχνή σε ασθενείς σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ παρά σε χρόνια φάση ΧΜΛ. Πλήρης αιματολογική εξέταση (CBC) πρέπει να γίνεται εβδομαδιαίως για τους δύο πρώτους μήνες, και μηνιαίως στη συνέχεια, ή όπως επιβάλλεται κλινικά, σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ οι οποίοι λαμβάνουν μονοθεραπεία με dasatinib. Πλήρης αιματολογική εξέταση πρέπει να γίνεται κάθε 2 εβδομάδες για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες ή όπως επιβάλλεται κλινικά, σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίζονται με dasatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η CBC θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χημειοθεραπείας καθώς και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Κατά τη διάρκεια των κύκλων χημειοθεραπείας παγίωσης, η CBC θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 ημέρες έως την αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Η μυελοκαταστολή είναι γενικά αναστρέψιμη και συνήθως αντιμετωπίζεται σταματώντας παροδικά το dasatinib ή με μείωση της δόσης.

##### Αιμορραγία

Σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (n=548), 5 ασθενείς (1%) που έλαβαν dasatinib είχαν αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού. Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση του SPRYCEL (n=304), σοβαρή αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) παρουσιάστηκε στο 1% των ασθενών. Μία περίπτωση ήταν θανατηφόρος και σχετίστηκε με θρομβοπενία 4ου βαθμού σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (CTC). Γαστρεντερική αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού παρουσιάστηκε στο 6% των ασθενών με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και απαιτήσε σε γενικές γραμμές διακοπές της θεραπείας και μεταγίσεις. Άλλη αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού παρουσιάστηκε στο 2% των ασθενών με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ. Οι περισσότερες σχετιζόμενες με αιμορραγία ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτούς τους ασθενείς συνδέθηκαν τυπικά με θρομβοπενία 3ου ή 4ου βαθμού (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον, *in vitro* και *in vivo* προσδιορισμοί αιμοπεταλίων υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με SPRYCEL επηρεάζει αντιστρεπτά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν οι ασθενείς πρέπει να παίρνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή αντιπηκτικά.

##### Κατακράτηση υγρών

Το dasatinib σχετίζεται με την κατακράτηση υγρών. Στην κλινική μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, αναφέρθηκε κατακράτηση υγρών 3ου ή 4ου βαθμού σε 13 ασθενείς (5%) στις ομάδες που έλαβαν dasatinib και σε 2 ασθενείς (1%) στην ομάδα που έλαβε imatinib μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών (βλ. παράγραφο 4.8). Από όλους τους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν SPRYCEL, σοβαρή κατακράτηση υγρών παρουσιάστηκε σε 32 ασθενείς (6%) που έλαβαν το SPRYCEL στη συνιστώμενη δόση (n=548). Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν SPRYCEL στη συνιστώμενη δόση (n=304), κατακράτηση υγρών 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκε στο 8% των ασθενών, περιλαμβανομένης υπεζωκοτικής και περικαρδιακής συλλογής 3ου ή 4ου βαθμού που αναφέρθηκαν στο 7% και στο 1% των ασθενών, αντιστοίχως. Σε αυτούς τους ασθενείς, πνευμονικό οίδημα και πνευμονική υπέρταση 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν το κάθε ένα στο 1% των ασθενών.

Ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα που υποδεικνύουν υπεζωκοτική συλλογή όπως δύσπνοια ή ξηρό βήχα πρέπει να αξιολογούνται με ακτινογραφία θώρακα. Η σοβαρή υπεζωκοτική

συλλογή 3ου ή 4ου βαθμού, μπορεί να απαιτεί παρακέντηση θώρακος και θεραπεία με οξυγόνο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατακράτησης υγρών αντιμετωπίστηκαν τυπικά με υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν διουρητικά και βραχείας διάρκειας χορηγήσεις στεροειδών (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.8). Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσουν υπεζωκοτική συλλογή, δύσπνοια, βήχα, περικαρδιακή συλλογή και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας και πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

#### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Έχει αναφερθεί ΠΑΥ (προ-τριχοειδής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση επιβεβαιωμένη με καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς) σε σχέση με τη θεραπεία με dasatinib (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ΠΑΥ μετά την έναρξη της θεραπείας με dasatinib, συμπεριλαμβανομένης θεραπείας μετά από περισσότερο από ένα χρόνο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημάδια και συμπτώματα της υποκείμενης καρδιοπνευμονικής ασθένειας πριν από την έναρξη της θεραπείας με dasatinib. Θα πρέπει να γίνει ηχοκαρδιογραφία κατά την έναρξη της θεραπείας σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει συμπτώματα καρδιακής νόσου και να ληφθεί υπόψη στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακές ή πνευμονικές νόσους. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια ή κόπωση μετά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται για κοινές αιτιολογίες συμπεριλαμβανομένης υπεζωκοτικής συλλογής, πνευμονικού οιδήματος, αναιμίας, ή διήθηση πνεύμονα. Σύμφωνα με τις συστάσεις για την διαχείριση των μη-αιματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.2) η δόση του dasatinib θα πρέπει να ελαττωθεί ή η θεραπεία να διακόπτεται κατά την διάρκεια αυτής της αξιολόγησης. Εάν δεν βρεθεί κάποια εξήγηση, ή δεν υπάρχει βελτίωση με την ελάττωση ή τη διακοπή της δόσης, η διάγνωση της ΠΑΥ θα πρέπει να αξιολογηθεί. Η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να ακολουθήσει πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΑΥ, το dasatinib θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Η επανεξέταση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στις αιμοδυναμικές και κλινικές παραμέτρους σε μερικούς ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ΠΑΥ μετά την διακοπή της θεραπείας με το dasatinib.

#### Παράταση του διαστήματος QT

Τα *in vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι το dasatinib έχει τη δυνατότητα να παρατείνει την καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση (Διάστημα QT) (βλ. παράγραφο 5.3). Σε 258 ασθενείς που έλαβαν dasatinib και 258 ασθενείς που έλαβαν imatinib μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών σε μελέτη Φάσης III σε προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, 1 ασθενής (< 1%) σε κάθε ομάδα ανέφερε παράταση του διαστήματος QTc ως ανεπιθύμητη αντίδραση. Οι διάμεσες μεταβολές σε QTcF από την έναρξη ήταν 3,0 msec σε ασθενείς που έλαβαν dasatinib σε σχέση με 8,2 msec σε ασθενείς που έλαβαν imatinib. Ένας ασθενής (< 1%) σε κάθε ομάδα παρουσίασε QTcF > 500 msec. Σε 865 ασθενείς με λευχαιμία, στους οποίους χορηγήθηκε dasatinib σε κλινικές μελέτες Φάσης II, οι διάμεσες μεταβολές από την έναρξη στο διάστημα QTc με χρήση της μεθόδου Fridericia (QTcF) ήταν 4-6 msec. Τα άνω όρια εμπιστοσύνης 95% για όλες τις διάμεσες μεταβολές από την έναρξη ήταν < 7 msec (βλ. παράγραφο 4.8).

Από τους 2.182 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib που έλαβαν dasatinib σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε για 15 (1%) ως ανεπιθύμητη αντίδραση η παράταση του QTc. Είκοσι ένας από τους ασθενείς (1%) παρουσίασαν QTcF > 500 msec.

Το dasatinib πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν παράταση του QTc. Αυτοί περιλαμβάνουν ασθενείς με υποκαλιαίμια ή υπομαγνησιαίμια, ασθενείς με σύνδρομο συγγενούς παρατεταμένου QT, ασθενείς που παίρνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε παράταση του QT, και αθροιστικά υψηλή δόση θεραπείας ανθρακυκλίνης. Η υποκαλιαίμια ή η υπομαγνησιαίμια πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση του dasatinib.

#### Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το dasatinib μελετήθηκε σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη με 519 ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση, που συμπεριλαμβάνει ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου. Οι καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας/καρδιακής δυσλειτουργίας, της περικαρδιακής συλλογής, των αρρυθμιών, του

αισθήματος παλμών, της παράτασης του διαστήματος QT και του εμφράγματος του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένου του θανατηφόρου εμφράγματος) αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν dasatinib. Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή ιστορικό καρδιακής νόσου. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, διαβήτη) ή με ιστορικό καρδιακής νόσου (π.χ. προηγούμενη διαδερμική στεφανιαία παράκαμψη, επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο) θα πρέπει να ελέγχονται προσεχτικά για κλινικά σημάδια ή συμπτώματα που συνδέονται με καρδιακή δυσλειτουργία όπως πόνος στο στήθος, συρρίκνωση αναπνοής, και διαφόρεση.

Εάν δημιουργηθούν αυτά τα κλινικά σημεία ή συμπτώματα, συνιστάται στους γιατρούς να διακόψουν την αγωγή με dasatinib και να εξετάσουν την ανάγκη για εναλλακτική, ειδική για τη ΧΜΛ αγωγή. Μετά από την επίλυση, θα πρέπει να γίνει μία λειτουργική εκτίμηση πριν αρχίσει εκ νέου η θεραπεία με dasatinib. Το dasatinib μπορεί να συνεχίσει εκ νέου στην αρχική δόση για ήπιες/μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\leq$  2ου βαθμού) και να συνεχίσει με ένα μειωμένο επίπεδο δόσης για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq$  3ου βαθμού) (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς που συνεχίζουν θεραπεία θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά.

Ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιαγγειακή νόσο δεν περιελήφθησαν σε κλινικές μελέτες.

#### Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ)

Οι BCR-ABL αναστολείς τυροσινικής κινάσης έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών για το SPRYCEL (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που τα εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα ασθενούς που λαμβάνει SPRYCEL συσχετίζονται με την εμφάνιση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, η θεραπεία με SPRYCEL θα πρέπει να διακοπεί και να πραγματοποιηθεί πλήρης αξιολόγηση για ΘΜΑ, συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων δραστηριότητας ADAMTS13 και ανίχνευσης αντισωμάτων anti-ADAMTS13 που θα πρέπει να ολοκληρωθούν. Σε περίπτωση που τα αντισώματα anti-ADAMTS13 ανιχνευθούν σε υψηλά επίπεδα σε συνδυασμό με χαμηλή ADAMTS13 δραστηριότητα, δεν πρέπει να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με SPRYCEL.

#### Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με SPRYCEL. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με το SPRYCEL πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Επιδράσεις ως προς την αύξηση και την ανάπτυξη σε παιδιατρικούς ασθενείς

Σε παιδιατρικές μελέτες του SPRYCEL σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP με αντίσταση/δυσανεξία στο imatinib και σε πρωτοθεραπευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP έπειτα από τουλάχιστον 2 έτη θεραπείας, σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονταν με την αύξηση των οστών και την ανάπτυξη αναφέρθηκαν σε 6 (4,6%) ασθενείς, εκ των οποίων μία περίπτωση ήταν σοβαρή (βαθμού 3 καθυστέρηση της αύξησης). Αυτές οι 6 περιπτώσεις περιελάμβαναν καθυστερημένη σύγκλιση των επιφύσεων, οστεοπενία, καθυστέρηση της αύξησης και γυναικομαστία (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτά τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν στο πλαίσιο χρόνιων νόσων όπως η ΧΜΛ και απαιτούν μακροχρόνια παρακολούθηση.

Σε παιδιατρικές μελέτες του SPRYCEL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ μετά από θεραπεία μέγιστης διάρκειας 2 ετών, σχετιζόμενα με

τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονταν με την αύξηση των οστών και την ανάπτυξη αναφέρθηκαν σε 1 (0,6%) ασθενή. Επρόκειτο για περιστατικό οστεοπενίας βαθμού 1.

#### Εκδοχα

#### Λακτόζη

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν το φαρμακευτικό προϊόν αυτό.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του dasatinib στο πλάσμα

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι το dasatinib είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών που αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, τελιθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) μπορεί να αυξάνει την έκθεση στο dasatinib. Γι' αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν το dasatinib, δεν συνιστάται χορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, η σύνδεση του dasatinib σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96% με βάση πειράματα *in vitro*. Δεν έχουν γίνει μελέτες για την αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης του dasatinib με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συνδέονται με πρωτεΐνες. Η δυνατότητα αντικατάστασης καθώς και η κλινική της σημασία είναι άγνωστες.

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώνουν τις συγκεντρώσεις του dasatinib στο πλάσμα

Όταν το dasatinib χορηγήθηκε μετά από 8 καθημερινές βραδινές χορηγήσεις 600 mg ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, η AUC του dasatinib μειώθηκε κατά 82%. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δράση του CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό και ως Βότανο St. John's) μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό και να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του dasatinib στο πλάσμα. Συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με dasatinib δεν συνιστάται. Σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται ριφαμπικίνη ή άλλοι επαγωγείς του CYP3A4, πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλότερο δυναμικό επαγωγής του ενζύμου. Επιτρέπεται η ταυτόχρονη χρήση δεξαμεθαζόνης, ενός ασθενούς επαγωγέα του CYP3A4, με dasatinib. Κατά την ταυτόχρονη χρήση δεξαμεθαζόνης προβλέπεται μείωση της AUC του dasatinib κατά 25%, η οποία δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντική.

#### Ανταγωνιστές ισταμίνης-2 και αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Η μακροπρόθεσμη καταστολή της έκκρισης γαστρικών υγρών από τους ανταγωνιστές του H<sub>2</sub> ή τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (π.χ. φαμοτιδίνη και ομεπραζόλη) είναι πιθανό να μειώσουν την έκθεση στο dasatinib. Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση φαμοτιδίνης 10 ώρες πριν από εφάπαξ δόση SPRYCEL μείωσε την έκθεση στο dasatinib κατά 61%. Σε μία μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές, η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 100 mg του SPRYCEL για 22 ώρες μετά από 40 mg δόσης ομεπραζόλης για 4 ημέρες σε σταθερή κατάσταση, μείωσε το AUC του dasatinib κατά 43% και το C<sub>max</sub> του dasatinib κατά 42%. Η χρήση αντιόξινων πρέπει να εξετάζεται στη θέση των ανταγωνιστών του H<sub>2</sub> ή των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το SPRYCEL (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αντιόξινα

Μη κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η διαλυτότητα του dasatinib εξαρτάται από το pH. Σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χρήση αντιόξινων υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου με το SPRYCEL μείωσε την AUC της εφάπαξ δόσης του SPRYCEL κατά 55% και την C<sub>max</sub> κατά 58%. Ωστόσο, όταν τα αντιόξινα χορηγήθηκαν 2 ώρες πριν από μία εφάπαξ δόση του SPRYCEL, καμία σχετική μεταβολή στη συγκέντρωση ή την έκθεση του dasatinib δεν παρατηρήθηκε. Συνεπώς, τα αντιόξινα μπορούν να χορηγούνται μέχρι και 2 ώρες πριν από ή 2 ώρες μετά το SPRYCEL (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις πλάσματος μπορεί να μεταβάλλονται από το dasatinib  
Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και ενός υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση του υποστρώματος του CYP3A4. Σε μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές, μία εφάπαξ δόση 100 mg dasatinib αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> της έκθεσης στη συμβαστατίνη, ένα γνωστό υπόστρωμα του CYP3A4, κατά 20 και 37% αντιστοίχως. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερο μετά από πολλαπλές δόσεις dasatinib. Συνεπώς, τα υποστρώματα του CYP3A4 που είναι γνωστό ότι έχουν περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας [εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη]) πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν dasatinib (βλ. παράγραφο 4.4). Τα *in vitro* δεδομένα δείχνουν ένα πιθανό κίνδυνο αλληλεπίδρασης με υποστρώματα του CYP2C8, όπως οι glitazones.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες και οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### Κύηση

Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο, υπάρχουν υπόνοιες ότι το dasatinib μπορεί να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, και επιβλαβείς φαρμακολογικές επιδράσεις στο έμβρυο όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το SPRYCEL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με dasatinib. Εάν το SPRYCEL χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

#### Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς/περιορισμένες πληροφορίες για την απέκκριση του dasatinib στο ανθρώπινο ή στο ζωικό γάλα. Φυσικοχημικά και διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα για το σημείο απέκκρισης του dasatinib στο μητρικό γάλα και τον κίνδυνο για το παιδί που θηλάζει δεν μπορούν να αποκλειστούν.

Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SPRYCEL.

#### Γονιμότητα

Σε ζωικές μελέτες, η γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με dasatinib (βλ. παράγραφο 5.3). Οι γιατροί και άλλοι πάροχοι φροντίδας της υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τους άνδρες ασθενείς της κατάλληλης ηλικίας σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις που έχει το SPRYCEL στη γονιμότητα και σε αυτές τις συμβουλές μπορεί να περιλαμβάνεται το ενδεχόμενο απόθεσης σπέρματος.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το SPRYCEL έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη ή θαμπή όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με dasatinib. Γι' αυτό πρέπει να συνιστάται προσοχή όταν οδηγούν αυτοκίνητο ή χειρίζονται μηχανήματα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Τα στοιχεία που παρατίθενται κατωτέρω αντανakλούν την έκθεση στο SPRYCEL ως μονοθεραπεία

σε όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν σε κλινικές μελέτες (N=2.900), συμπεριλαμβανομένων 324 ενήλικων ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, 2.388 ενήλικων ασθενών με χρόνιας ή προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που είχαν αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib και 188 παιδιατρικών ασθενών.

Σε 2.712 ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ, προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 19,2 μήνες (εύρος 0 έως 93,2 μήνες). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν περίπου 60 μήνες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας σε 1.618 ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ ήταν 29 μήνες (εύρος 0 έως 92,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας σε 1.094 ενήλικους ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ ήταν 6,2 μήνες (εύρος 0 έως 93,2 μήνες). Στους 188 ασθενείς σε παιδιατρικές μελέτες, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 26,3 μήνες (εύρος 0 έως 99,6 μήνες). Στο υποσύνολο 130 παιδιατρικών ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν SPRYCEL, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 42,3 μήνες (εύρος 0,1 έως 99,6 μήνες).

Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβε SPRYCEL παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάποια χρονική στιγμή. Στο συνολικό πληθυσμό των 2.712 ενήλικων συμμετεχόντων που έλαβαν SPRYCEL, οι 520 (19%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του SPRYCEL στον παιδιατρικό πληθυσμό με Ph+ ΧΜΛ-CP ήταν παρόμοιο με το προφίλ στον ενήλικο πληθυσμό, ανεξάρτητα από το σκεύασμα, με εξαίρεση την απουσία αναφορών για περικαρδιακή συλλογή, υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονικό οίδημα ή πνευμονική υπέρταση στον παιδιατρικό πληθυσμό. Από τους 130 παιδιατρικούς συμμετέχοντες με ΧΜΛ-CP που έλαβαν SPRYCEL, 2 (1,5%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

#### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, εξαιρουμένων των μη φυσιολογικών εργαστηριακών εξετάσεων, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με SPRYCEL το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (Πίνακας 5). Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες εμφάνισης ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μετά την κυκλοφορία).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 5: Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα**

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
<i>Πολύ συχνές</i>	λοιμώξη (περιλαμβανομένων βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής, μη εξειδικευμένης)
<i>Συχνές</i>	πνευμονία (περιλαμβανομένης βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής), λοιμώξη/φλεγμονή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοιμώξη από ιό του έρπητα (συμπεριλαμβανομένου του κυτταρομεγαλοϊού-CMV), λοιμώξη εντεροκολίτιδας, σηψαιμία (περιλαμβανομένων μη συχνών περιπτώσεων με θανατηφόρες εκβάσεις)
<i>Μη γνωστές</i>	επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
<i>Πολύ συχνές</i>	μυελοκαταστολή (περιλαμβανομένης αναιμίας, ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας)
<i>Συχνές</i>	εμπύρετη ουδετεροπενία
<i>Όχι συχνές</i>	λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία
<i>Σπάνιες</i>	αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
<i>Όχι συχνές</i>	υπερευαισθησία (περιλαμβανομένου οξώδους ερυθήματος)
<i>Σπάνιες</i>	αναφυλακτικό σοκ

<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	υποθυρεοειδισμός
Σπάνιες	υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	διαταραχή όρεξης <sup>α</sup> , υπερουριχαιμία
Όχι συχνές	σύνδρομο λύσης όγκου, αφυδάτωση, υπολευκωματιναιμία, υπερχοληστερολαιμία
Σπάνιες	σακχαρώδης διαβήτης
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές	κατάθλιψη, αϋπνία
Όχι συχνές	άγχος, συγχυτική κατάσταση, ασταθές συναίσθημα, γενετήσια ορμή μειωμένη
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
Συχνές	νευροπάθεια (περιλαμβανομένης της περιφερικής νευροπάθειας), ζάλη, δυσγευσία, υπνηλία
Όχι συχνές	αιμορραγία του ΚΝΣ <sup>*β</sup> , συγκοπή, τρόμος, αμνησία, διαταραχή ισορροπίας
Σπάνιες	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, σπασμός, οπτική νευρίτιδα, παράλυση 7ου κρανιακού νεύρου, άνοια, αταξία
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές	οπτική διαταραχή (περιλαμβανομένης οπτικής διαταραχής, θαμπής όρασης και μειωμένης οπτικής οξύτητας), ξηροφθαλμία
Όχι συχνές	οπτική δυσλειτουργία, επιπεφυκίτιδα, φωτοφοβία, αυξημένη δακρύρροια
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Συχνές	εμβοές
Όχι συχνές	απώλεια ακοής, ίλιγγος
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Συχνές	συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/καρδιακή δυσλειτουργία <sup>*γ</sup> , περικαρδιακή συλλογή <sup>*</sup> , αρρυθμία (περιλαμβανομένης ταχυκαρδίας), αίσθημα παλμών
Όχι συχνές	έμφραγμα του μυοκαρδίου (περιλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης) <sup>*</sup> , ηλεκτροκαρδιογράφημα με διάστημα QT παρατεταμένο <sup>*</sup> , περικαρδίτιδα, κοιλιακή αρρυθμία (περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας), στηθάγχη, καρδιομεγαλία, ηλεκτροκαρδιογράφημα με μη φυσιολογικό κύμα T, αυξημένη τροπονίνη
Σπάνιες	πνευμονική καρδιά, μυοκαρδίτιδα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καρδιακή ανακοπή, ηλεκτροκαρδιογράφημα με παράταση του διαστήματος PR, στεφανιαία νόσος, πλευροπερικαρδίτιδα
Μη γνωστές	κολπική μαρμαρυγή/κολπικός πτερυγισμός
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές	αιμορραγία <sup>*δ</sup>
Συχνές	υπέρταση, έξαψη
Όχι συχνές	υπόταση, θρομβοφλεβίτιδα, θρόμβωση
Σπάνιες	εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εμβολή, δικτυωτή πελλίωση
Μη γνωστές	θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Πολύ συχνές	υπεζωκοτική συλλογή <sup>*</sup> , δύσπνοια
Συχνές	πνευμονικό οίδημα <sup>*</sup> , πνευμονική υπέρταση <sup>*</sup> , διήθηση πνεύμονα, πνευμονίτιδα, βήχας
Όχι συχνές	πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, βρογχόσπασμος, άσθμα
Σπάνιες	πνευμονική εμβολή, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
Μη γνωστές	διάμεση πνευμονοπάθεια
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος
Συχνές	αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα <sup>*</sup> , κολίτιδα (περιλαμβανομένης ουδετεροπενικής κολίτιδας), γαστρίτιδα, φλεγμονή βλεννογόνου (περιλαμβανομένων βλεννογονίτιδας/στοματίτιδας), δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, δυσκοιλιότητα, διαταραχή των μαλακών μορίων του στόματος



Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα (περιλαμβανομένης οξείας παγκρεατίτιδας), έλκος ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης*, ραγάδα του πρωκτού, δυσφαγία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
Σπάνιες	γαστροεντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών, ειλεός, συρίγγιο του πρωκτού
Μη γνωστές	θανατηφόρα αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα*
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές	ηπατίτιδα, χολοκυστίτιδα, χολόσταση
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές	δερματικό εξάνθημα <sup>ε</sup>
Συχνές	αλωπεκία, δερματίτιδα (περιλαμβανομένου εκζέματος), κνησμός, ακμή, ξηροδερμία, κνίδωση, υπεριδρωσία
Όχι συχνές	ουδετεροφιλική δερμάτωση, φωτοευαισθησία, διαταραχή της μελάγχρωσης, υποδερματίτιδα, έλκος δέρματος, πομφολυγώδεις καταστάσεις, διαταραχή όνυχα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, διαταραχή τριχώματος
Σπάνιες	λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, ίνωση δέρματος
Μη γνωστές	σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>στ</sup>
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος <sup>ς</sup>
Συχνές	αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυϊκός σπασμός
Όχι συχνές	ραβδομύλωση, οστεονέκρωση, φλεγμονή των μυών, τενοντίτιδα, αρθρίτιδα
Σπάνιες	καθυστερημένη σύγκλιση επιφύσεων, <sup>ι</sup> καθυστέρηση της αύξησης <sup>ι</sup>
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές	νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας), συχνουρία, πρωτεϊνουρία
Μη γνωστές	νεφρωσικό σύνδρομο
<b>Καταστάσεις της κήσης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου</b>	
Σπάνιες	αποβολή
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Όχι συχνές	γυναικομαστία, διαταραχές εμμήνου ρύσης
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	περιφερικό οίδημα <sup>θ</sup> , κόπωση, πυρεξία, οίδημα προσώπου <sup>θ</sup>
Συχνές	εξασθένηση, άλγος, θωρακικό άλγος, γενικευμένο οίδημα* <sup>ια</sup> , ρίγη
Όχι συχνές	αίσθημα κακουχίας, άλλο επιπολής οίδημα <sup>κ</sup>
Σπάνιες	διαταραχή βιάδισης
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές	σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές	κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Συχνές	μώλωπας

<sup>α</sup> Περιλαμβάνει μειωμένη όρεξη, πρώιμο κορεσμό, αυξημένη όρεξη.

<sup>β</sup> Περιλαμβάνει αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος, εγκεφαλικό αιμάτωμα, εγκεφαλική αιμορραγία, επισκληρίδιο αιμάτωμα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπαραχνοειδή αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα και υποσκληρίδια αιμορραγία.

<sup>γ</sup> Περιλαμβάνει αυξημένο νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου, κοιλιακή δυσλειτουργία, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, συμφορητική καρδιομυοπάθεια, διαστολική δυσλειτουργία, κλάσμα εξώθησης μειωμένο και κοιλιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και υποκινησία του κοιλιακού τοιχώματος.

<sup>δ</sup> Δεν περιλαμβάνει αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και αιμορραγία του ΚΝΣ. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται υπό την κατηγορία οργανικού συστήματος διαταραχές του γαστρεντερικού και την κατηγορία οργανικού συστήματος διαταραχές του νευρικού συστήματος, αντίστοιχα.

<sup>ε</sup> Περιλαμβάνει φαρμακευτικό εξάνθημα, ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, ερύθρωση, αποφολιδωτικό εξάνθημα, γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα γεννητικών οργάνων, κεγχροειδές ερύθρασμα, κεγχροειδή ακμή, κεγχροειδή αδενίτιδα, φλυκταινώδη ψωρίαση, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα θυλακιδώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμών, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα φυσαλιδώδες, αποφολιδωση δέρματος, ερεθισμός δέρματος, τοξικό εξάνθημα δέρματος, κνίδωση φλυκταινώδη και αγγειοοίδημα.

<sup>στ</sup> Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson. Δεν θα μπορούσε να εκτιμηθεί εάν αυτές οι βλεννογονοδερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είχαν άμεση σχέση με το Sprycel ή με συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν.

- ζ Μυοσκελετικός πόνος που αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας
- η Η συχνότητα αναφέρθηκε ως συχνή σε παιδιατρικές μελέτες.
- θ Οίδημα λόγω βαρύτητας, εντοπισμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα.
- ια Οίδημα του επιπεφυκότα, οίδημα του οφθαλμού, διόγκωση του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, οίδημα προσώπου, οίδημα χειλέων, οίδημα της ωχράς κηλίδας, οίδημα του στόματος, οίδημα του κόγχου, περικογχικό οίδημα, διόγκωση προσώπου.
- ιβ Υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα του γαστρεντερικού σωλήνα, γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα, οίδημα λόγω καρδιοπάθειας, περινεφρική συλλογή, οίδημα μετά από θεραπευτικό χειρισμό, σπλαγγχνικό οίδημα.
- ικ Διόγκωση γεννητικών οργάνων, οίδημα στη θέση τομής, οίδημα γεννητικών οργάνων, οίδημα πέους, διόγκωση πέους, οίδημα οσχέου, διόγκωση δέρματος, διόγκωση όρχεων, αιδοιοκολπική διόγκωση.
- \* Για επιπλέον λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο "Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών"

### Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με SPRYCEL σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η εμφάνιση τους είναι πιο πρόωμη και πιο συχνή σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ από αυτή σε χρόνιας φάσης ΧΜΛ (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αιμορραγία

Σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες αιμορραγιών, που κυμαίνονται από πετέχειες και επίσταξη έως γαστρεντερική αιμορραγία και αιμορραγία του ΚΝΣ, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν SPRYCEL (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατακράτηση υγρών

Διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπεζωκοτική συλλογή, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα και περικαρδιακή συλλογή με ή χωρίς επιτολής οίδημα μπορούν συνολικά να περιγραφούν ως «κατακράτηση υγρών». Στην μελέτη με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, οι σχετιζόμενες με το dasatinib ανεπιθύμητες ενέργειες κατακράτησης υγρών περιελάμβαναν υπεζωκοτική συλλογή (28%), επιτολής οίδημα (14%), πνευμονική υπέρταση (5%), γενικευμένο οίδημα (4%) και περικαρδιακή συλλογή (4%). Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια /καρδιακή δυσλειτουργία και πνευμονικό οίδημα αναφέρθηκαν σε ποσοστό < 2% των ασθενών.

Το αθροιστικό ποσοστό των σχετιζόμενων με το dasatinib συμβαμάτων υπεζωκοτικής συλλογής (όλων των βαθμών) με την πάροδο του χρόνου ήταν 10% στους 12 μήνες, 14% στους 24 μήνες, 19% στους 36 μήνες, 24% στους 48 μήνες και 28% στους 60 μήνες. Συνολικά 46 ασθενείς που έλαβαν dasatinib εμφάνισαν υποτροπιάζοντα συμβάματα υπεζωκοτικής συλλογής. Δεκαεπτά ασθενείς εμφάνισαν 2 ξεχωριστές ανεπιθύμητες ενέργειες, 6 ασθενείς εμφάνισαν 3 ανεπιθύμητες ενέργειες, 18 ασθενείς εμφάνισαν 4 έως 8 ανεπιθύμητες ενέργειες και 5 ασθενείς εμφάνισαν > 8 συμβάματα υπεζωκοτικής συλλογής.

Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με το dasatinib σύμβαμα υπεζωκοτικής συλλογής 1ου ή 2ου βαθμού ήταν 114 εβδομάδες (εύρος: 4 έως 299 εβδομάδες). Λιγότεροι από το 10% των ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή εμφάνισαν σοβαρή (3ου ή 4ου βαθμού) σχετιζόμενη με το dasatinib υπεζωκοτική συλλογή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση σχετιζόμενου με το dasatinib συμβαματος υπεζωκοτικής συλλογής βαθμού  $\geq 3$  ήταν 175 εβδομάδες (εύρος: 114 έως 274 εβδομάδες). Η διάμεση διάρκεια της σχετιζόμενης με το dasatinib υπεζωκοτικής συλλογής (όλων των βαθμών) ήταν 283 ημέρες (~40 εβδομάδες).

Η υπεζωκοτική συλλογή συνήθως ήταν αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε με προσωρινή διακοπή της θεραπείας με SPRYCEL και χρήση διουρητικών ή άλλων κατάλληλων μέτρων υποστηρικτικής φροντίδας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν dasatinib και εμφάνισαν σχετιζόμενη με το φάρμακο υπεζωκοτική συλλογή (n=73), στους 45 (62%) έγινε προσωρινή διακοπή της χορήγησης και στους 30 (41%) μείωση της δόσης. Επιπλέον, οι 34 (47%) έλαβαν διουρητικά, οι 23 (32%) έλαβαν κορτικοστεροειδή και οι 20 (27%) έλαβαν κορτικοστεροειδή μαζί με διουρητικά. Εννέα (12%) ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπευτική παρακέντηση θώρακος.

Το έξι τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν dasatinib διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας σχετιζόμενης με το φάρμακο υπεζωκοτικής συλλογής.

Η υπεζωκοτική συλλογή δεν επηρέασε την ικανότητα των ασθενών να επιτύχουν ανταπόκριση. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν dasatinib και εμφάνισαν υπεζωκοτική συλλογή, το 96% πέτυχαν cCCyR, το 82% πέτυχαν MMR και το 50% πέτυχαν MR4.5 παρά τις προσωρινές διακοπές της χορήγησης ή τις αναπροσαρμογές της δόσης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

#### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Έχει αναφερθεί ΠΑΥ (προ-τριχοειδής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση επιβεβαιωμένη με καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς) σε σχέση με τη έκθεση σε dasatinib. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ΠΑΥ μετά την έναρξη της θεραπείας με dasatinib, συμπεριλαμβανομένης θεραπείας μετά από περισσότερο από ένα χρόνο. Ασθενείς στους οποίους αναφέρθηκε ΠΑΥ κατά τη θεραπεία με dasatinib συχνά ελάμβαναν συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ή είχαν συννοσηρότητες επιπροσθέτως της υποκείμενης κακοήθειας. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στις αιμοδυναμικές και κλινικές παραμέτρους σε ασθενείς με ΠΑΥ μετά τη διακοπή της θεραπείας με dasatinib.

#### Παράταση του διαστήματος QT

Στην μελέτη Φάσης III με ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, ένας ασθενής (< 1%) από τους ασθενείς που έλαβαν SPRYCEL είχε QTcF > 500 msec μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν αναφέρθηκαν επιπρόσθετοι ασθενείς να έχουν QTcF > 500 msec μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών.

Σε 5 κλινικές μελέτες Φάσης II σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib, ελήφθησαν επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία και αξιολογήθηκαν κεντρικά για 865 ασθενείς που έλαβαν SPRYCEL 70 mg δύο φορές ημερησίως. Το διάστημα QT διορθώθηκε ως προς την καρδιακή συχνότητα με τη μέθοδο του Fridericia. Σε όλα τα σημεία μετά τη δόση στην ημέρα 8, οι διάμεσοι μεταβολές από την έναρξη στο διάστημα QTcF ήταν 4-6 msec, με σχετικό άνω διάστημα εμπιστοσύνης 95%, < 7 msec. Από τους 2.182 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib, που έλαβαν SPRYCEL σε κλινικές μελέτες, οι 15 (1%) είχαν ως ανεπιθύμητη ενέργεια παράταση του QTc. Είκοσι ένας ασθενείς (1%) παρουσίασαν QTcF > 500 msec (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή ιστορικό καρδιακής νόσου, θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για σημάδια ή συμπτώματα σχετιζόμενα με καρδιακή δυσλειτουργία και θα πρέπει να αξιολογούνται και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib (μέση διάρκεια θεραπείας 30 μηνών), η συχνότητα εμφάνισης υπεζωκοτικής συλλογής και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας/καρδιακής δυσλειτουργίας, ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν 100 mg SPRYCEL μία φορά ημερησίως, σε σχέση με εκείνους που έλαβαν 70 mg SPRYCEL δύο φορές ημερησίως. Μυελοκαταστολή αναφέρθηκε επίσης λιγότερο συχνά στην ομάδα θεραπείας των 100 mg μία φορά ημερησίως (βλ. κάτωθι Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας στην ομάδα των 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν 37 μήνες (εύρος 1-91 μήνες). Τα αθροιστικά ποσοστά επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως παρουσιάζονται στον Πίνακα 6α.

**Πίνακας 6α:** Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μία φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης (ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και δυσανεξία ή αντίσταση στο imatinib)<sup>α</sup>

	Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών		Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών		Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 7 ετών	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
<b>Προτιμώμενος όρος</b>	Ποσοστό (%) ασθενών					
<b>Διάρροια</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Κατακράτηση υγρών</b>	34	4	42	6	48	7
Επιπολής οίδημα	18	0	21	0	22	0
Υπεξωκοτική συλλογή	18	2	24	4	28	5
Γενικευμένο οίδημα	3	0	4	0	4	0
Περικαρδιακή συλλογή	2	1	2	1	3	1
Πνευμονική υπέρταση	0	0	0	0	2	1
<b>Αιμορραγία</b>	11	1	11	1	12	1
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	2	1	2	1	2	1

<sup>α</sup> Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν για τον πληθυσμό με συνιστώμενη δόση έναρξης τα 100 mg μία φορά ημερησίως (n=165)

Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και Rh+ ΟΛΛ, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 14 μήνες για ταχέως εξελισσόμενη φάσης ΧΜΛ, 3 μήνες για μυελογενή βλαστική ΧΜΛ, 4 μήνες για λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ και 3 μήνες για Rh+ ΟΛΛ. Στον Πίνακα 6β παρουσιάζονται επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 140 mg μία φορά ημερησίως. Επιπλέον, μελετήθηκε και το δοσολογικό σχήμα των 70 mg δύο φορές ημερησίως. Το δοσολογικό σχήμα των 140 mg μία φορά ημερησίως επέδειξε συγκρίσιμο προφίλ αποτελεσματικότητας με το δοσολογικό σχήμα των 70 mg δύο φορές ημερησίως, αλλά πιο ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας.

**Πίνακας 6β: Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης: Προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ<sup>α</sup>**

<b>140 mg μία φορά ημερησίως n = 304</b>		
	<b>Όλοι οι βαθμοί</b>	<b>Βαθμός 3/4</b>
<b>Προτιμώμενος όρος</b>	<b>Ποσοστό (%) ασθενών</b>	
<b>Διάρροια</b>	28	3
<b>Κατακράτηση υγρών</b>	33	7
Επιπολής οίδημα	15	< 1
Υπεζωκοτική συλλογή	20	6
Γενικευμένο οίδημα	2	0
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια /καρδιακή δυσλειτουργία <sup>β</sup>	1	0
Περικαρδιακή συλλογή	2	1
Πνευμονικό οίδημα	1	1
<b>Αιμορραγία</b>	23	8
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	8	6

<sup>α</sup> Αποτελέσματα από τη Φάση 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν για τον πληθυσμό με συνιστώμενη δόση έναρξης τα 140 mg μία φορά ημερησίως (n=304) στα 2 έτη τελικής παρακολούθησης της μελέτης.

<sup>β</sup> Περιλαμβάνει κοιλιακή δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, συμφορητική καρδιομυοπάθεια, διαστολική δυσλειτουργία, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και κοιλιακή ανεπάρκεια.

Επιπλέον, υπήρχαν δύο μελέτες σε συνολικά 161 παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, στις οποίες το SPRYCEL χορηγήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Στην κεντρική μελέτη, 106 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν SPRYCEL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος. Σε μία υποστηρικτική μελέτη, από τους 55 παιδιατρικούς ασθενείς, 35 έλαβαν SPRYCEL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο μη συνεχούς δοσολογικού σχήματος (δύο εβδομάδες υπό θεραπεία και εν συνεχεία μία ή δύο εβδομάδες χωρίς θεραπεία) και 20 έλαβαν SPRYCEL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος. Μεταξύ των 126 παιδιατρικών ασθενών με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίστηκαν με SPRYCEL στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 23,6 μήνες (εύρος 1,4 έως 33 μήνες).

Από τους 126 παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα, 2 (1,6%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις δύο παιδιατρικές μελέτες με συχνότητα  $\geq 10\%$  σε ασθενείς υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Επισημαίνεται ότι υπεζωκοτική συλλογή αναφέρθηκε σε 7 (5,6%) ασθενείς σε αυτήν την ομάδα και, ως εκ τούτου, δεν συμπεριλαμβάνεται στον πίνακα.

**Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε  $\geq 10\%$  των παιδιατρικών ασθενών με Ph+ ΟΑΛ που αντιμετωπίστηκαν με SPRYCEL υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (N=126)<sup>a</sup>**

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ποσοστό (%) ασθενών	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
Εμπύρετη ουδετεροπενία	27,0	26,2
Ναυτία	20,6	5,6
Έμετος	20,6	4,8
Κοιλιακό άλγος	14,3	3,2
Διάρροια	12,7	4,8
Πυρεξία	12,7	5,6
Κεφαλαλγία	11,1	4,8
Μειωμένη όρεξη	10,3	4,8
Κόπωση	10,3	0

<sup>a</sup> Στην κεντρική μελέτη, από το σύνολο των 106 ασθενών, 24 ασθενείς έλαβαν την κόνη για πόσιμο εναιώρημα τουλάχιστον μία φορά, ενώ 8 από αυτούς έλαβαν αποκλειστικά το σκεύασμα της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα.

#### Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

##### Αιματολογία

Στη μελέτη Φάσης III προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, οι ακόλουθες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις 3ου και 4ου βαθμού αναφέρθηκαν μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών σε ασθενείς που έλαβαν SPRYCEL: ουδετεροπενία (21%), θρομβοπενία (19%), και αναιμία (10%). Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, τα αθροιστικά ποσοστά της ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας ήταν 29%, 22% και 13% αντίστοιχα.

Στους ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνια φάσης ΧΜΛ που έλαβαν SPRYCEL, που εμφάνισαν μυελοκαταστολή 3ου ή 4ου βαθμού, η ανάρρωση γενικά συνέβη μετά από σύντομες διακοπές στη δόση και/ή μειώσεις και μόνιμη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 1,6% των ασθενών μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών. Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, το αθροιστικό ποσοστό της οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω μυελοκαταστολής 3ου ή 4ου βαθμού ήταν 2,3%.

Σε ασθενείς με ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib, οι κυτταροπενίες (θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία) ήταν ένα σταθερό εύρημα. Ωστόσο, η παρουσία κυτταροπενιών εξαρτιόταν καθαρά από το στάδιο της ασθένειας. Η συχνότητα των μη φυσιολογικών αιματολογικών τιμών 3ου και 4ου βαθμού παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8: Αιματολογικές εργαστηριακές μη φυσιολογικές τιμές βαθμών CTC 3/4 σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib<sup>α</sup>**

Αιματολογικές παράμετροι	Χρόνια φάση (n= 165) <sup>β</sup>	Ταχέως εξελισσόμενη φάση (n= 157) <sup>γ</sup>	Μυελογενής βλαστική φάση	Λεμφοειδής βλαστική φάση και Ph+ ΟΛΛ
			(n= 74) <sup>γ</sup>	(n= 168) <sup>γ</sup>
Ποσοστό (%) ασθενών				
Ουδετεροπενία	36	58	77	76
Θρομβοπενία	23	63	78	74
Αναιμία	13	47	74	44

<sup>α</sup> Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν στο τέλος της διετούς περιόδου παρακολούθησης της μελέτης.

<sup>β</sup> Αποτελέσματα από τη μελέτη CA180-034 για την ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

<sup>γ</sup> Αποτελέσματα από τη μελέτη CA180-035 για την ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 140 mg μία φορά ημερησίως.

Βαθμοί CTC: ουδετεροπενία (Βαθμός 3  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ , Βαθμός 4  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), θρομβοπενία (Βαθμός 3  $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$ , Βαθμός 4  $< 25 \times 10^9/l$ ), αναιμία (αιμοσφαιρίνη Βαθμός 3  $\geq 65 - < 80$  g/l, Βαθμός 4  $< 65$  g/l).

Το άθροισμα των βαθμού 3ου ή 4ου κυτταροπενιών σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν παρόμοια στα 2 και 5 έτη περιλαμβάνοντας: ουδετεροπενία (35% έναντι 36%), θρομβοπενία (23% έναντι 24%) και αναιμία (13% έναντι 13%).

Σε ασθενείς που παρουσίασαν μυελοκαταστολή 3ου ή 4ου βαθμού, η ανάρρωση ήρθε γενικά μετά από σύντομες διακοπές στη δόση και/ή μειώσεις και μόνιμη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 5% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία χωρίς περαιτέρω ένδειξη μυελοκαταστολής.

#### Βιοχημεία

Στην μελέτη προσφάτως διαγνωσθείσας χρόνιας φάσης ΧΜΛ, υποφωσφοραϊμία 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών που έλαβαν SPRYCEL και αυξήσεις 3ου ή 4ου βαθμού των τρανσαμινασών, κρεατινίνης και της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο  $\leq 1\%$  των ασθενών μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών. Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών το αθροιστικό ποσοστό της υποφωσφοραϊμίας 3ου ή 4ου βαθμού ήταν 7%, των αυξήσεων 3ου ή 4ου βαθμού της κρεατινίνης και της χολερυθρίνης ήταν 1% και των αυξήσεων 3ου ή 4ου βαθμού των τρανσαμινασών παρέμεινε στο 1%. Δεν υπήρχε διακοπή της θεραπείας με SPRYCEL λόγω αυτών των βιοχημικών εργαστηριακών παραμέτρων.

#### Διητής παρακολούθηση

Αυξήσεις 3ου ή 4ου βαθμού των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 1% των ασθενών σε χρόνια φάση ΧΜΛ (με αντίσταση ή δυσανεξία σε imatinib), αλλά οι αυξήσεις αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα στο 1 έως 7% των ασθενών σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ. Αντιμετωπίστηκε συνήθως με μείωση ή διακοπή της δόσης. Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε χρόνια φάση ΧΜΛ, αυξήσεις τρανσαμινασών ή χολερυθρίνης 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν σε  $\leq 1\%$  των ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ, με παρόμοια χαμηλή συχνότητα στις τέσσερις ομάδες θεραπείας. Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης στην προχωρημένη φάση ΧΜΛ και στην Ph+ ΟΛΛ, αυξήσεις βαθμού 3ου ή 4ου των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 1% έως 5% των ασθενών σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Περίπου 5% από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε SPRYCEL που είχαν φυσιολογικά επίπεδα κατά την έναρξη παρουσίασαν παροδική υπασβεστιαϊμία βαθμού 3 ή 4 σε κάποια χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Σε γενικές γραμμές, δεν υπήρχε καμία συσχέτιση του μειωμένου ασβεστίου με κλινικά συμπτώματα. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν υπασβεστιαϊμία 3ου ή 4ου βαθμού συχνά ανέρρωσαν με από του στόματος συμπληρώματα ασβεστίου. Υπασβεστιαϊμία, υποκαλιαιμία και υποφωσφοραϊμία 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν σε ασθενείς όλων των φάσεων ΧΜΛ, όμως αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με μυελογενούς ή λεμφοειδούς βλαστικής φάσης ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ. Αυξήσεις της κρεατινίνης 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν σε  $< 1\%$  των

ασθενών σε χρόνια φάση ΧΜΛ και αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα σε 1 έως 4% των ασθενών σε προχωρημένης φάσης ΧΜΛ.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας του SPRYCEL ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP ήταν συγκρίσιμο με το προφίλ ασφάλειας στους ενήλικες. Το προφίλ ασφάλειας του SPRYCEL ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Ph+ ΟΛΛ ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του SPRYCEL σε ενήλικες και τις αναμενόμενες επιδράσεις της χημειοθεραπείας, με εξαίρεση το χαμηλότερο ποσοστό υπεζωκοτικής συλλογής σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Στις παιδιατρικές μελέτες ΧΜΛ, τα ποσοστά μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών ήταν συνεπή προς το γνωστό προφίλ εργαστηριακών παραμέτρων στους ενήλικες.

Στις παιδιατρικές μελέτες της ΟΛΛ, τα ποσοστά μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών ήταν συνεπή προς το γνωστό προφίλ εργαστηριακών παραμέτρων στους ενήλικες, εντός του πλαισίου ενός ασθενούς με οξεία λευχαιμία που λαμβάνει βασικό σχήμα χημειοθεραπείας.

#### Ειδικό πληθυσμοί

Ενώ το προφίλ ασφάλειας του SPRYCEL στους ηλικιωμένους ήταν παρόμοιο με εκείνο του νεότερου πληθυσμού, οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσουν συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, υπεζωκοτική συλλογή, δύσπνοια, βήχα, αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και διαταραχή της όρεξης καθώς επίσης και λιγότερο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάταση της κοιλίας, ζάλη, περικαρδιακή συλλογή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και μείωση του σωματικού βάρους και πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία με υπερδοσολογία του SPRYCEL στις κλινικές μελέτες περιορίζεται σε μεμονωμένα περιστατικά. Η υψηλότερη υπερδοσολογία 280 mg ημερησίως επί μία εβδομάδα αναφέρθηκε σε δύο ασθενείς, που εμφάνισαν και οι δύο σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Επειδή το dasatinib συσχετίζεται με μυελοκαταστολή 3ου ή 4ου βαθμού (βλ. παράγραφο 4.4), οι ασθενείς που λαμβάνουν δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εκδήλωση μυελοκαταστολής και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κίνησης, κωδικός ATC: L01XE06

#### Φαρμακοδυναμική

Το dasatinib παρεμποδίζει τη δράση της κινάσης BCR-ABL και των κινασών της οικογένειας SRC μαζί με έναν αριθμό άλλων επιλεγμένων ογκογενετικών κινασών περιλαμβανομένης της c-KIT, κινάσες υποδοχείς της εφρίνης (EPH), και υποδοχείς της PDGFβ. Το dasatinib είναι ένα ισχυρό υποναομοριακός αναστολέας της κινάσης BCR-ABL με δραστηριότητα σε συγκέντρωση 0,6-0,8 nM. Ενώνεται με αμφοτερές την ενεργό και την ανενεργό διαμόρφωση του ενζύμου BCR-ABL.



### Μηχανισμός δράσης

*In vitro*, το dasatinib είναι δραστικό σε λευχαιμικές κυτταρικές γραμμές που αντιπροσωπεύουν ποικιλίες ευαίσθητες στο imatinib και ανθεκτικές στη νόσο. Αυτές οι μη κλινικές μελέτες δείχνουν ότι το dasatinib μπορεί να ξεπεράσει την αντίσταση στο imatinib που προέρχεται από την υπερέκφραση του BCR-ABL, τις μεταλλάξεις της περιοχής της κινάσης του BCR-ABL, την ενεργοποίηση εναλλακτικών οδών σήμανσης που εμπλέκουν την οικογένεια κινασών του SRC (LYN, HCK), και την υπερέκφραση της γονιδιακής αντίστασης σε πολλές ουσίες. Επιπλέον, το dasatinib αναστέλλει την οικογένεια των κινασών του SRC σε υπονανομοριακή συγκέντρωση.

*In vivo*, σε ξεχωριστά πειράματα με χρήση μοντέλων ποντικών για την ΧΜΛ, το dasatinib παρεμπόδιζε την εξέλιξη της χρόνιας ΧΜΛ σε βλαστική φάση και επιμήκυνε την επιβίωση των ποντικών που έφεραν γραμμές κυττάρων από ασθενείς με ΧΜΛ που αναπτύχθηκαν σε διάφορα μέρη, περιλαμβανομένου και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στη μελέτη Φάσης I, παρατηρήθηκαν αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις σε όλες τις φάσεις της ΧΜΛ και στην Ph+ ΟΛΛ στους πρώτους 84 ασθενείς που χορηγήθηκε και παρακολούθηθηκαν για μέχρι και 27 μήνες. Οι ανταποκρίσεις διατηρούνταν σε όλες τις φάσεις της ΧΜΛ και της Ph+ ΟΛΛ.

Διεξήχθησαν τέσσερις κλινικές μελέτες ενός βραχίονα, μη ελεγχόμενες, ανοικτές, Φάσης II για να ορισθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dasatinib σε ασθενείς με ΧΜΛ σε φάση χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη ή μυελογενούς βλαστικής φάσης, που ήταν είτε ανθεκτικοί ή με δυσανεξία στο imatinib. Μία τυχαιοποιημένη μη συγκριτική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς χρόνιας φάσης που απέτυχαν στην αρχική θεραπεία με 400 ή 600 mg imatinib. Η δόση έναρξης dasatinib ήταν 70 mg dasatinib δύο φορές ημερησίως. Μεταβολές της δόσης επετράπησαν για τη βελτίωση της δράσης ή την αντιμετώπιση της τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Διεξήχθησαν δύο τυχαιοποιημένες ανοιχτές μελέτες Φάσης III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του dasatinib χορηγουμένου μία φορά ημερησίως, σε σύγκριση με dasatinib χορηγουμένου δύο φορές ημερησίως. Επιπλέον διεξήχθη μία ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη Φάσης III σε ενήλικες ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνια φάσης ΧΜΛ.

Η αποτελεσματικότητα του dasatinib βασίζεται σε αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης.

Η διάρκεια της ανταπόκρισης και τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης παρέχουν επιπλέον αποδείξεις του κλινικού οφέλους του dasatinib.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 2.712 ασθενείς σε κλινικές μελέτες: από αυτούς το 23% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών και το 5% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών.

### Χρόνια φάση της ΧΜΛ - Προσφάτως διαγνωσθείσα

Μία διεθνής ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη Φάσης III διεξήχθη σε ενήλικες ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε το SPRYCEL 100 mg μία φορά ημερησίως ή imatinib 400 mg μία φορά ημερησίως. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό επιβεβαιωμένης ολόκληρης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (cCCyR) σε 12 μήνες. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν το χρόνο σε cCCyR (μέτρηση της αντοχής της ανταπόκρισης), το χρόνο μέχρι την cCCyR, ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR), τον χρόνο μέχρι το MMR, επιβίωση χωρίς επιδείνωση (PFS) και την συνολική επιβίωση (OS). Άλλα σχετικά δεδομένα αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν CCyR και συνολικά ποσοστά μοριακής ανταπόκρισης (CMR). Η μελέτη συνεχίζεται.

Συνολικά 519 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα θεραπείας: 259 στο SPRYCEL και 260 στο imatinib. Τα χαρακτηριστικά της έναρξης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας σε σχέση με την ηλικία (η διάμεση ηλικία ήταν 46 ετών για την ομάδα SPRYCEL και 49 ετών για την ομάδα imatinib με 10% και 11% των ασθενών 65 ετών ή άνω, αντιστοίχως), το φύλο (γυναίκες 44% και 37% αντιστοίχως), και τη φυλή (Λευκή 51% και 55%, Ασιατική 42% και 37%

αντιστοίχως). Στην έναρξη, η κατανομή της κλίμακας Hasford ήταν παρόμοια στις ομάδες θεραπείας SPRYCEL και imatinib (χαμηλός κίνδυνος: 33% και 34%, μέτριος κίνδυνος: 48% και 47%, υψηλός κίνδυνος: 19% και 19% αντιστοίχως).

Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών, το 85% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα SPRYCEL και 81% που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα imatinib ελάμβαναν ακόμα θεραπεία πρώτης γραμμής. Η διακοπή μέσα σε 12 μήνες λόγω της επιδείνωσης της νόσου συνέβη στο 3% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με SPRYCEL και 5% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με imatinib.

Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, το 60% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα SPRYCEL και το 63% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα imatinib ελάμβαναν ακόμα θεραπεία πρώτης γραμμής. Η διακοπή μέσα σε 60 μήνες λόγω της επιδείνωσης της νόσου συνέβη στο 11% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με SPRYCEL και 14% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με imatinib.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στην ομάδα SPRYCEL πέτυχε ένα cCCyR σε σχέση με τους ασθενείς στην ομάδα imatinib μέσα στους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του SPRYCEL αποδείχθηκε σταθερά σε όλες τις διάφορες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και της έναρξης της κλίμακας Hasford.

**Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από μία μελέτη φάσης 3 σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ**

	<b>SPRYCEL</b> n= 259	<b>imatinib</b> n= 260	<b>p-value</b>
<b>Ποσοστά ανταπόκρισης (95% CI)</b>			
<b>Κυτταρογενετική ανταπόκριση</b>			
<b>σε 12 μήνες</b>			
cCCyR <sup>α</sup>	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR <sup>β</sup>	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
<b>σε 24 μήνες</b>			
cCCyR <sup>α</sup>	80,3%	74,2%	—
CCyR <sup>β</sup>	87,3%	82,3%	—
<b>σε 36 μήνες</b>			
cCCyR <sup>α</sup>	82,6%	77,3%	—
CCyR <sup>β</sup>	88,0%	83,5%	—
<b>σε 48 μήνες</b>			
cCCyR <sup>α</sup>	82,6%	78,5%	—
CCyR <sup>β</sup>	87,6%	83,8%	—
<b>σε 60 μήνες</b>			
cCCyR <sup>α</sup>	83,0%	78,5%	—
CCyR <sup>β</sup>	88,0%	83,8%	—
<b>Μείζων μοριακή ανταπόκριση<sup>γ</sup></b>			
<b>12 μήνες</b>	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
<b>24 μήνες</b>	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
<b>36 μήνες</b>	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
<b>48 μήνες</b>	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
<b>60 μήνες</b>	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p = 0,0021
<b>Ποσοστό κινδύνου (HR)</b>			
<b>σε 12 μήνες (99,99% CI)</b>			
Χρόνος έως cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Χρόνος έως MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Αντοχή της cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
<b>σε 24 μήνες (95% CI)</b>			
Χρόνος έως cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Χρόνος έως MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Αντοχή της cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
<b>σε 36 μήνες (95% CI)</b>			
Χρόνος έως cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Χρόνος έως MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Αντοχή της cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
<b>σε 48 μήνες (95% CI)</b>			
Χρόνος έως cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Χρόνος έως MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Αντοχή της cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
<b>σε 60 μήνες (95% CI)</b>			
Χρόνος έως cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p = 0,0001
Χρόνος έως MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Αντοχή της cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p = 0,1983

<sup>α</sup> Επιβεβαιωμένη ολοκληρωμένη κυτταρογενετική ανταπόκριση (cCCyR) ορίζεται ως η ανταπόκριση που αναφέρεται σε δύο συνεχόμενες περιπτώσεις (τουλάχιστον με διαφορά 28 ημερών).

<sup>β</sup> Ολοκληρωμένη κυτταρογενετική ανταπόκριση (cCCyR) βασίζεται σε μία αξιολόγηση κυτταρογενετικής ανταπόκρισης μυελού των οστών.

<sup>γ</sup> Η μείζων μοριακή ανταπόκριση (σε οποιαδήποτε στιγμή) ορίστηκε ως ποσοστά BCR-ABL  $\leq 0,1\%$  σε σχέση με RQ-PCR σε δείγματα περιφερικού αίματος σύμφωνα με τα πρότυπα του Διεθνούς συστήματος μονάδας μέτρησης. Αυτά είναι αθροιστικά ποσοστά που αντιπροσωπεύουν την ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης για το δηλωμένο χρονοδιάγραμμα.

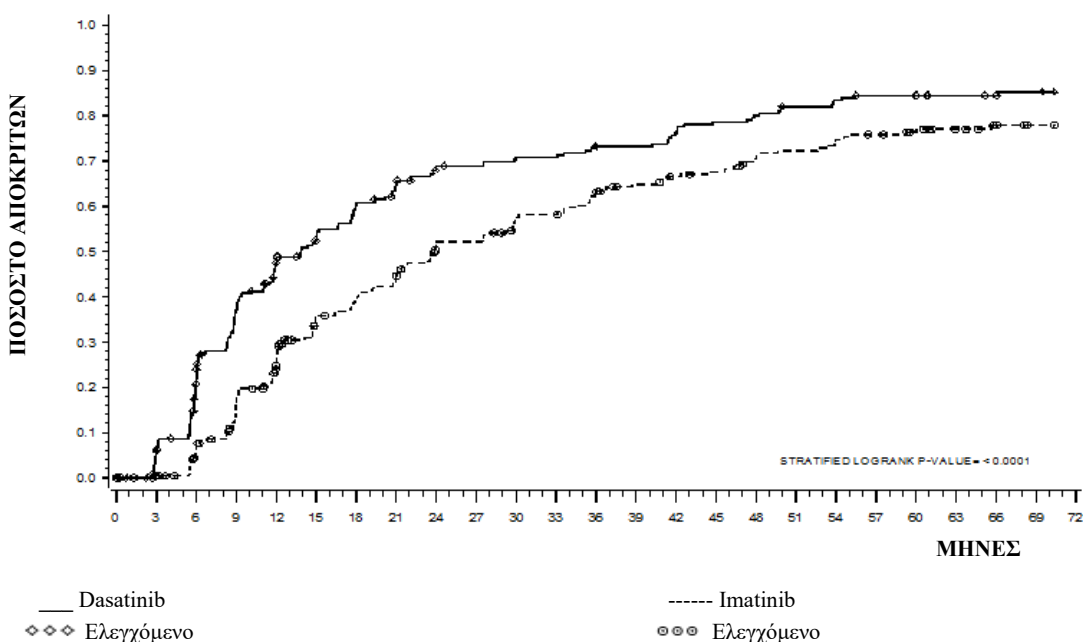
\* Προσαρμοσμένο για τον Βαθμό Hasford και σημειωμένη στατιστική σημαντικότητα σε προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Μετά από 60 μήνες διάρκεια παρακολούθησης, ο διάμεσος χρόνος στο cCCyR ήταν 3,1 μήνες στην ομάδα SPRYCEL και 5,8 μήνες στην ομάδα imatinib σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο CCyR. Ο διάμεσος χρόνος στην MMR μετά από 60 μήνες διάρκεια παρακολούθησης ήταν 9,3 μήνες στην ομάδα SPRYCEL και 15,0 μήνες στην ομάδα imatinib σε ασθενείς με MMR. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με αυτά που φαίνονται στους 12, 24 και 36 μήνες.

Ο χρόνος έως τη MMR παρουσιάζεται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 1. Ο χρόνος έως τη MMR ήταν σταθερά μικρότερος στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib.

**Σχεδιάγραμμα 1: Εκτίμηση Kaplan-Meier για το χρόνο μέχρι τη μείζονα μοριακή ανταπόκριση (MMR)**

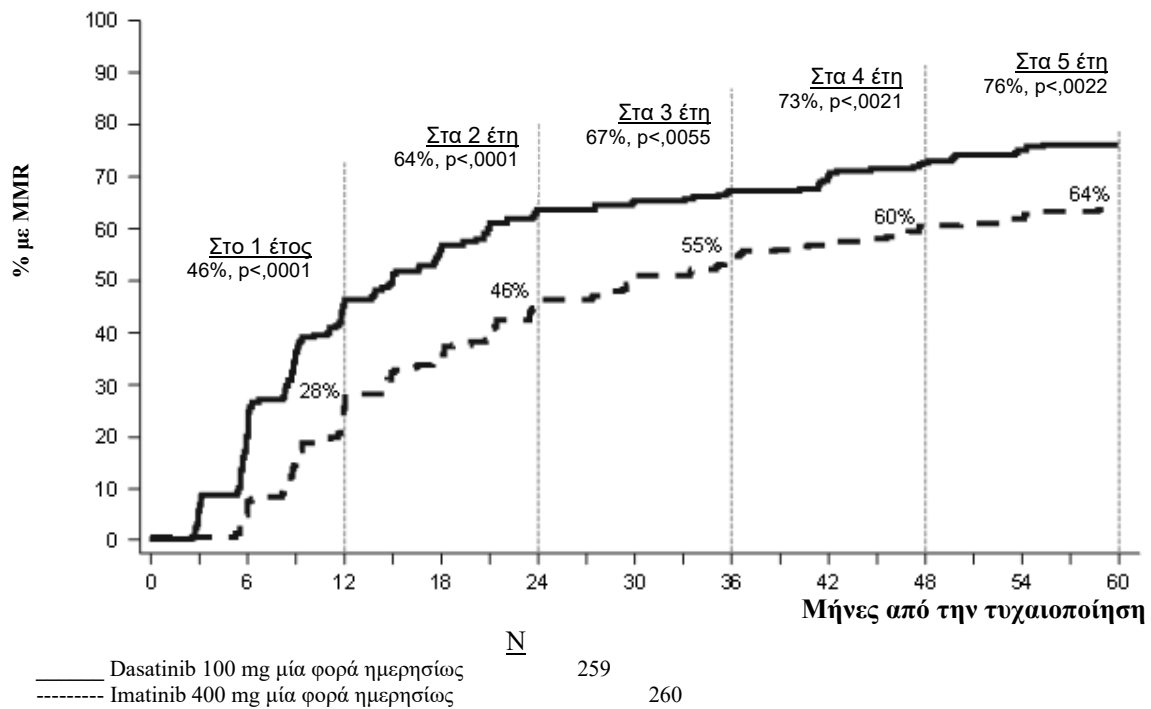


ΟΜΑΔΑ	# ΑΠΟΚΡΙΤΕΣ / # ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib έναντι imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Τα ποσοστά των cCCyR στις ομάδες θεραπείας SPRYCEL και imatinib, αντιστοίχως, μέσα σε 3 μήνες (54% και 30%), 6 μήνες (70% και 56%), 9 μήνες (75% και 63%), 24 μήνες (80% και 74%), 36 μήνες (83% και 77%), 48 μήνες (83% και 79%) και 60 μήνες (83% και 79%) ήταν σύμφωνα με τον πρωταρχικό καταληκτικό σημείο. Τα ποσοστά της MMR στις ομάδες θεραπείας SPRYCEL και imatinib, αντιστοίχως, μέσα σε 3 μήνες (8% και 0,4%), 6 μήνες (27% και 8%), 9 μήνες (39% και 18%), 12 μήνες (46% και 28%), 24 μήνες (64% και 46%), 36 μήνες (67% και 55%), 48 μήνες (73% και 60%) και 60 μήνες (76% και 64%) ήταν επίσης σύμφωνα με τον πρωταρχικό καταληκτικό σημείο.

Τα ποσοστά της MMR ανά συγκεκριμένο χρονικό σημείο παρουσιάζονται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 2. Τα ποσοστά της MMR ήταν σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib.

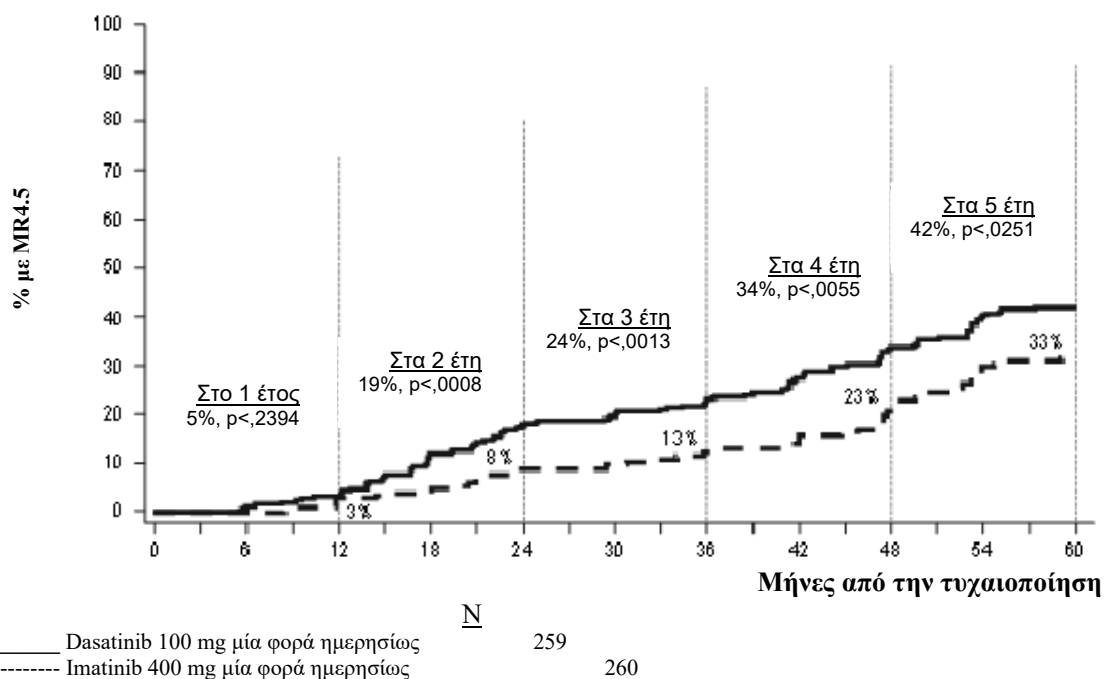
**Σχεδιάγραμμα 2: Ποσοστά MMR με την πάροδο του χρόνου - όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε μία φάσης 3 μελέτη ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ**



Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ποσοστό BCR-ABL  $\leq 0,01\%$  (4 φορές λογαριθμική μείωση) σε οποιαδήποτε στιγμή ήταν υψηλότερη στην ομάδα SPRYCEL σε σχέση με την ομάδα imatinib (54,1% έναντι 45%). Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ποσοστό BCR-ABL  $\leq 0,0032\%$  (4,5 φορές λογαριθμική μείωση) σε οποιαδήποτε στιγμή ήταν υψηλότερη στην ομάδα SPRYCEL σε σχέση με την ομάδα imatinib (44% έναντι 34%).

Τα ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου παρουσιάζονται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 3. Τα ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου ήταν σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib.

**Σχεδιάγραμμα 3: Ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου - όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε μία φάση 3 μελέτη ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ**



Το ποσοστό MMR σε οποιαδήποτε στιγμή σε κάθε ομάδα κινδύνου όπως προσδιορίστηκε από την κλίμακα Hasford ήταν υψηλότερο στην ομάδα SPRYCEL σε σχέση με την ομάδα imatinib (χαμηλός κίνδυνος: 90% και 69%, μέτριος κίνδυνος: 71% και 65%, υψηλός κίνδυνος 67% και 54% αντιστοίχως).

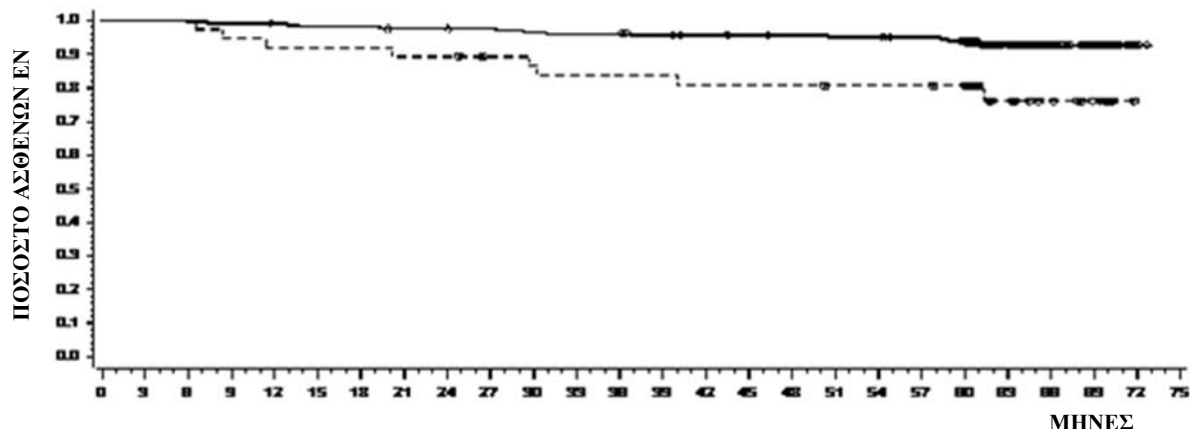
Σε μία πρόσθετη ανάλυση, περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή dasatinib (84%) πέτυχαν πρόωμη μοριακή ανταπόκριση (που ορίζεται ως επίπεδα BCR-ABL  $\leq 10\%$  στους 3 μήνες) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib (64%). Οι ασθενείς που πέτυχαν πρόωμη μοριακή ανταπόκριση είχαν χαμηλότερο κίνδυνο μετάλλαξης, υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης χωρίς επιδείνωση (PFS) και υψηλότερο ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS), όπως εμφανίζεται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10: Ασθενείς που έλαβαν Dasatinib με BCR-ABL  $\leq 10\%$  και  $> 10\%$  στους 3 μήνες**

Dasatinib N = 235	Ασθενείς με BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες	Ασθενείς με BCR-ABL $> 10\%$ στους 3 μήνες
Αριθμός ασθενών (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Μετάλλαξη στους 60 μήνες, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Ποσοστό της PFS στους 60 μήνες (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Ποσοστό της OS στους 60 μήνες (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Το ποσοστό OS ανά συγκεκριμένο χρονικό σημείο παρουσιάζεται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 4. Το ποσοστό OS ήταν σταθερά υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib και πέτυχαν επίπεδα BCR-ABL  $\leq 10\%$  στους 3 μήνες σε σχέση με εκείνους που δεν πέτυχαν τα ίδια επίπεδα.

**Σχεδιάγραμμα 4: Διάγραμμα – ορόσημο της συνολικής επιβίωσης για το dasatinib βάσει του επιπέδου της BCR-ABL ( $\leq 10\%$  ή  $> 10\%$ ) στους 3 μήνες σε μία φάσης 3 μελέτη προσφάτως διαγνωσθέντων ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ**



Ασθενείς σε κίνδυνο	
$\leq 10\%$	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 36 34 34 34 33 33 31 30 29 29 29 28 28 28 27 27 27 26 15 10 6 0 0

—  $\leq 10\%$   
◇◇◇ Ελεγχόμενο

-----  $>10\%$   
○○○ Ελεγχόμενο

ΟΜΑΔΑ	# ΘΑΝΑΤΩΝ / # Ασθενών	ΔΙΑΜΕΣΗ ΤΙΜΗ (95% CI)	ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (95% CI)
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)	
$>10\%$	8/37	(. - .)	0,29 (0,12 – 0,69)

Ως επιδείνωση της νόσου ορίστηκε η αύξηση των λευκοκυττάρων παρά την κατάλληλη θεραπευτική χορήγηση, η απώλεια της CHR, της μερικής CyR ή της CCyR, ή η επιδείνωση σε ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση, ή ο θάνατος. Η εκτίμηση για το 60μηνο ποσοστό PFS ήταν 88,9% (CI: 84%-92,4%) και για τις δύο ομάδες θεραπείας με dasatinib και imatinib. Στους 60 μήνες, η μετάλλαξη σε ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση εκδηλώθηκε σε λιγότερους ασθενείς που έλαβαν dasatinib (n = 8: 3%) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν imatinib (n = 15: 5,8%). Το εκτιμώμενο ποσοστό 60μηνιας επιβίωσης για τους ασθενείς που έλαβαν dasatinib και imatinib ήταν 90,9% (CI: 86,6%-93,8%) και 89,6% (CI: 85,2%-92,8%), αντιστοίχως. Δεν υπήρχε διαφορά στην OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, p = 0,9800) και την PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, p = 0,9998) μεταξύ του dasatinib και του imatinib.

Σε ασθενείς που αναφέρουν επιδείνωση της νόσου ή διακοπή της θεραπείας dasatinib ή imatinib, η αλληλουχία BCR-ABL έγινε σε δείγματα αίματος ασθενών όπου αυτά είναι διαθέσιμα. Παρόμοια ποσοστά μεταλλάξεων παρατηρήθηκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι μεταλλάξεις που ανιχνεύθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με dasatinib ήταν T315I, F317I/L και V299L. Ένα διαφορετικό φάσμα μετάλλαξης ανιχνεύθηκε στο σκέλος της θεραπείας με imatinib. Το dasatinib δεν φαίνεται να είναι ενεργό κατά της μετάλλαξης T315I, με βάση *in vitro* δεδομένα.

Χρόνια φάση της ΧΜΛ - Αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib

Δύο κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία στο imatinib. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο για την αποτελεσματικότητα σε αυτές τις μελέτες ήταν η Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση (Major Cytogenetic Response - MCyR).

*Μελέτη I*

Μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, μη συγκριτική πολυκεντρική μελέτη, διεξήχθη σε ασθενείς που απέτυχαν στην αρχική θεραπεία με 400 ή 600 mg imatinib. Τυχαιοποιήθηκαν (2:1) σε είτε dasatinib (70 mg δύο φορές ημερησίως) ή imatinib (400 mg δύο φορές ημερησίως). Εφόσον οι ασθενείς έδειχναν σημεία επιδείνωσης της νόσου ή δυσανεξία που δεν μπορούσε να αντιμετωπισθεί με προσαρμογή της δόσης, επιτράπη η μετάβαση στο βραχίονα της εναλλακτικής θεραπείας. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MCyR σε 12 εβδομάδες. Υπάρχουν αποτελέσματα για 150

ασθενείς: 101 τυχαιοποιήθηκαν στο dasatinib και 49 στο imatinib (όλοι με αντίσταση στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση στη τυχαιοποίηση ήταν 64 μήνες για την ομάδα του dasatinib και 52 μήνες για την ομάδα του imatinib. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε εκτενής θεραπεία εκ των προτέρων. Προηγούμενη πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) στο imatinib επετεύχθη στο 93% του συνολικού πληθυσμού. Προηγούμενη MCyR στο imatinib επετεύχθη στο 28% και 29% των ασθενών στους βραχίονες του dasatinib και του imatinib, αντιστοίχως.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 23 μήνες για το dasatinib (με το 44% των ασθενών σε θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα) και 3 μήνες για το imatinib (με το 10% των ασθενών σε θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα). Ενεήντα τρία τοις εκατό των ασθενών στον βραχίονα του dasatinib και 82% των ασθενών στο βραχίονα του imatinib πέτυχαν CHR πριν από τη μετάβαση.

Στους 3 μήνες παρουσιάστηκε MCyR πιο συχνά στο βραχίονα του dasatinib (36%) απ' ό,τι στο βραχίονα του imatinib (29%). Είναι αξιοσημείωτο ότι 22% των ασθενών ανέφερε πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR) στο βραχίονα του dasatinib ενώ μόνο 8% πέτυχαν μία CCyR στο βραχίονα του imatinib. Με θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας και παρακολούθηση (διάμεση διάρκεια 24 μηνών), MCyR επετεύχθη στο 53% των ασθενών που έλαβαν dasatinib (CCyR στο 44%) και στο 33% των ασθενών που έλαβαν imatinib (CCyR στο 38%) πριν τη μετάβαση. Μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει 400 mg imatinib πριν την έναρξη στη μελέτη, MCyR επετεύχθη στο 61% των ασθενών στο βραχίονα του dasatinib και στο 50% στο βραχίονα του imatinib.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη MCyR για 1 έτος ήταν 92% (95% CI: [85%-100%]) για το dasatinib (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) και 74% (95% CI: [49%-100%]) για το imatinib (CCyR 100%). Το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη MCyR για 18 μήνες ήταν 90% (95% CI: [82%-98%]) για το dasatinib (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) και 74% (95% CI: [49%-100%]) για το imatinib (CCyR 100%).

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιβίωση χωρίς επιδείνωση (progression-free survival, PFS) για 1 έτος ήταν 91% (95% CI: [85%-97%]) για το dasatinib και 73% (95% CI: [54%-91%]) για το imatinib. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν PFS για 2 έτη ήταν 86% (95% CI: [78%-93%]) για το dasatinib και 65% (95% CI: [43%-87%]) για το imatinib.

Συνολικά το 43% των ασθενών στο βραχίονα του dasatinib, και το 82% στο βραχίονα του imatinib παρουσίασαν θεραπευτική αποτυχία, οριζόμενη ως εξέλιξη της νόσου ή μετάβαση στην άλλη θεραπεία (έλλειψη ανταπόκρισης, δυσανεξία στο υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν, κ.λπ.).

Η συχνότητα μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (οριζόμενη ως BCR-ABL/μεταγραφές ελέγχου  $\leq 0,1\%$  με RQ-PCR σε περιφερικά δείγματα αίματος) πριν τη μετάβαση ήταν 29% για το dasatinib και 12% για το imatinib.

### *Μελέτη 2*

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία στο imatinib (δηλαδή ασθενείς που παρουσίασαν σημαντική τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib που καθιστούσε αδύνατη περαιτέρω θεραπεία).

Συνολικά 387 ασθενείς έλαβαν dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (288 ανθεκτικοί και 99 με δυσανεξία). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 64 μήνες. Η πλειονότητα των ασθενών (53%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με imatinib για περισσότερο από 3 χρόνια. Οι περισσότεροι ανθεκτικοί ασθενείς (72%) είχαν λάβει > 600 mg imatinib. Επιπλέον του imatinib, το 35% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, το 65% είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη, και το 10% είχαν δεχθεί προηγούμενη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων. Τριάντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταλλάξεις κατά την έναρξη που ήταν γνωστό ότι παραπέμπουν σε αντίσταση στο imatinib. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 24 μήνες με το 51% των ασθενών να έχει λάβει θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11. MCyR επετεύχθη σε 55% των ανθεκτικών στο imatinib ασθενών και στο 82% των ασθενών με δυσανεξία στο imatinib. Με μία κατ' ελάχιστον παρακολούθηση για 24 μήνες, 21 από τους 240 ασθενείς που είχαν πετύχει MCyR είχαν εξελιχθεί και η διάμεση διάρκεια της MCyR δεν είχε επιτευχθεί.



Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, 95% (95% CI: [92%-98%]) των ασθενών διατήρησαν τη MCyR για 1 έτος και 88% (95% CI: [83%-93%]) διατήρησαν τη MCyR για 2 έτη. Το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη CCyR για 1 έτος ήταν 97% (95% CI: [94%-99%]) και για 2 έτη 90% (95% CI: [86%-95%]). Σαράντα δύο τοις εκατό των ανθεκτικών στο imatinib ασθενών χωρίς προηγούμενη MCyR στο imatinib (n= 188) επέτυχαν MCyR με το dasatinib. Υπήρχαν 45 διαφορετικές μεταλλάξεις BCR-ABL στο 38% των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη. Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση ή MCyR επετεύχθη σε ασθενείς που είχαν ποικιλία μεταλλάξεων BCR-ABL συσχετιζόμενες με αντοχή στο imatinib εκτός της T315I. Τα ποσοστά MCyR στα 2 έτη ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως εάν οι ασθενείς είχαν αρχική μετάλλαξη BCR-ABL, μετάλλαξη P-loop, ή καμιά (63%, 61% και 62% αντίστοιχα).

Μεταξύ των ανθεκτικών στο imatinib ασθενών, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS ήταν 88% (95% CI: [84%-92%]) στο 1 έτος και 75% (95% CI: [69%-81%]) στα 2 έτη. Μεταξύ των ασθενών με δυσανεξία στο imatinib, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS ήταν 98% (95% CI: [95%-100%]) στο 1 έτος και 94% (95% CI: [88%-99%]) στα 2 έτη.

Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης στους 24 μήνες ήταν 45% (35% για τους ανθεκτικούς στο imatinib ασθενείς και 74% για τους ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib).

#### Ταχέως εξελισσόμενη φάση της ΧΜΛ

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με δυσανεξία ή ανθεκτικούς στο imatinib. Συνολικά 174 ασθενείς έλαβαν το dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (161 ανθεκτικοί και 13 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 82 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 14 μήνες με το 31% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (που εκτιμήθηκε σε 41 ασθενείς με CCyR) ήταν 46% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11.

#### Μυελογενής βλαστικής φάσης της ΧΜΛ

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με δυσανεξία ή ανθεκτικούς στο imatinib. Συνολικά 109 ασθενείς έλαβαν το dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (99 ανθεκτικοί και 10 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 48 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 3,5 μήνες με το 12% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (που εκτιμήθηκε σε 19 ασθενείς με CCyR) ήταν 68% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11.

#### Λεμφοειδής βλαστικής φάσης της ΧΜΛ και της Ph+ ΟΛΛ

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική φάση της ΧΜΛ ή της Ph+ ΟΛΛ, που ήταν ανθεκτικοί ή με δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib. Συνολικά 48 ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ έλαβαν το dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (42 ανθεκτικοί και 6 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 28 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 3 μήνες με το 2% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (σύνολο 22 ασθενών με CCyR) ήταν 50% στους 24 μήνες. Επιπλέον 46 ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ έλαβαν dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (44 ανθεκτικοί και 2 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 18 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 3 μήνες με το 7% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (σύνολο 25 ασθενών με CCyR) ήταν 52% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι μείζονες αιματολογικές ανταποκρίσεις (MaHR) επετεύχθησαν γρήγορα (οι περισσότερες εντός 35 ημερών για την πρώτη χορήγηση dasatinib για τους ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ, και εντός 55 ημερών για τους ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ).

**Πίνακας 11: Αποτελεσματικότητα σε κλινικές μελέτες φάσης II ενός βραχίονα του SPRYCEL<sup>a</sup>**

	Χρόνια (n= 387)	Ταχέως εξελισσόμεν η (n= 174)	Μυελογενή ς βλαστική (n= 109)	Λεμφοειδής βλαστική (n= 48)	Ph+ ΟΛΛ (n= 46)
<b>Αιματολογική ανταπόκριση<sup>β</sup> (%)</b>					
MaHR (95% CI)	n/a	<b>64%</b> (57-72)	<b>33%</b> (24-43)	<b>35%</b> (22-51)	<b>41%</b> (27-57)
CHR (95% CI)	<b>91%</b> (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Διάρκεια MaHR (%), εκτιμήσεις Kaplan-Meier)					
1 έτος	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 έτη	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
<b>Κυτταρογενετική ανταπόκριση<sup>γ</sup> (%)</b>					
MCyR (95% CI)	<b>62%</b> (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
<b>Επιβίωση (%), εκτιμήσεις Kaplan-Meier)</b>					
Ελεύθερη επιδείνωσης					
1 έτος	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 έτη	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Συνολική					
1 έτος	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 έτη	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Τα στοιχεία που περιγράφονται σε αυτόν πίνακα είναι από μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε μία αρχική δόση των 70 mg δύο φορές ημερησίως. Βλ. παράγραφο 4.2 για την συνιστώμενη αρχική δόση.

<sup>a</sup>Οι αριθμοί με έντονη γραμματοσειρά είναι αποτελέσματα πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων.

<sup>β</sup>Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Μείζονα αιματολογική ανταπόκριση: (MaHR) = πλήρης αιματολογική ανταπόκριση + απουσία ενδείξεων λευχαιμίας (NEL).

CHR (χρόνια ΧΜΛ): Λευκοκύτταρα (WBC) ≤ καθιερωμένου ULN, αιμοπετάλια < 450.000/mm<sup>3</sup>, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, < 5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα < 20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.

CHR (προχωρημένη ΧΜΛ/Ph+ ΟΛΛ): WBC ≤ καθιερωμένου ULN, ANC ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>, αιμοπετάλια ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών ≤ 5%, < 5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα < 20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.

NEL: τα ίδια κριτήρια όπως και για τη CHR αλλά ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> και < 1.000/mm<sup>3</sup>, ή αιμοπετάλια ≥ 20.000/mm<sup>3</sup> και ≤ 100.000/mm<sup>3</sup>.

<sup>γ</sup>Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις) ή μερική (> 0%-35%). Η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) (0%-35%) συνδυάζει αμότερες πλήρη και μερική ανταπόκριση.

n/a = δεν εφαρμόζεται. CI = διάστημα εμπιστοσύνης. ULN = άνω όριο διαστήματος των φυσιολογικών τιμών.

Η εξέλιξη των ασθενών με μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά τη θεραπεία με dasatinib δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως.

### Κλινικές μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη, ή μυελογενή βλαστικής φάσης και Ph+ ΟΛΛ που ήταν ανθεκτικοί ή με δυσανεξία στο imatinib

Διεξήχθησαν δύο τυχαίοποιημένες ανοιχτές κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του dasatinib χορηγούμενου μία φορά ημερησίως, σε σύγκριση με dasatinib χορηγούμενο δύο φορές ημερησίως. Τα αποτελέσματα που περιγράφονται κατωτέρω βασίζονται σε ελάχιστη παρακολούθηση 2 ετών και 7 ετών μετά την έναρξη θεραπείας με dasatinib.

#### *Μελέτη 1*

Στη μελέτη σε ΧΜΛ χρόνιας φάσης, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MyCR) σε ασθενείς ανθεκτικούς στο imatinib. Το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MyCR ανά επίπεδο συνολικής ημερήσιας δόσης σε ασθενείς ανθεκτικούς στο imatinib. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη διάρκεια της MyCR, την

PFS, και τη συνολική επιβίωση. Ένα σύνολο 670 ασθενών, από τους οποίους 497 ήταν ανθεκτικοί στο imatinib, τυχαιοποιήθηκε σε ομάδες των 100 mg dasatinib μία φορά ημερησίως, 140 mg μία φορά ημερησίως, 50 mg δύο φορές ημερησίως, ή 70 mg δύο φορές ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για όλους τους ασθενείς που εξακολουθούν να βρίσκονται υπό αγωγή με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 5 ετών (n=205) ήταν 59 μήνες (εύρος 28-66 μήνες). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για όλους τους ασθενείς στα 7 έτη παρακολούθησης ήταν 29,8 μήνες (εύρος < 1-92,9 μήνες).

Αποτελεσματικότητα επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας με dasatinib, όπου το σχήμα χορήγησης μίας φορές ημερησίως παρουσίασε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (μη κατώτερότητα) με το σχήμα των δύο φορές ημερησίως, ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (διαφορά MyCR 1,9%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-6,8% - 10,6%]). Ωστόσο, το σχήμα των 100 mg χορηγούμενων μία φορά ημερησίως επέδειξε βελτιωμένη ασφάλεια και ανοχή. Δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στους Πίνακες 12 και 13.

**Πίνακας 12: Αποτελεσματικότητα του SPRYCEL στη φάσης III μελέτης βελτιστοποίησης της δόσης: ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και ανοχή ή δυσανεξία στο imatinib (αποτελέσματα 2 ετών)<sup>α</sup>**

<b>Όλοι οι ασθενείς</b>	<b>n=167</b>
<b>Ασθενείς με ανοχή στο imatinib</b>	<b>n=124</b>
<b>Ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης<sup>β</sup> (%) (95% CI)</b>	
CHR	<b>92% (86-95)</b>
<b>Κυτταρογενετική ανταπόκριση<sup>γ</sup> (%) (95% CI)</b>	
MCyR	
Όλοι οι ασθενείς	<b>63% (56-71)</b>
Ασθενείς με ανοχή στο imatinib	<b>59% (50-68)</b>
CCyR	
Όλοι οι ασθενείς	<b>50% (42-58)</b>
Ασθενείς με ανοχή στο imatinib	<b>44% (35-53)</b>
<b>Μείζων μοριακή ανταπόκριση σε ασθενείς που πέτυχαν CCyR<sup>δ</sup> (%) (95% CI)</b>	
Όλοι οι ασθενείς	<b>69% (58-79)</b>
Ασθενείς με ανοχή στο imatinib	<b>72% (58-83)</b>

<sup>α</sup> Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

<sup>β</sup> Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) (χρόνια ΧΜΛ): WBC ≤ καθιερωμένου ULN, αιμοπετάλια <450.000/mm<sup>3</sup>, απουσία βλαστικών ή προμυελοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, <20% βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα και απουσία εξωμυελικής συμμετοχής.

<sup>γ</sup> Κριτήρια κυτταρογενετικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις) ή μερική (>0%-35%). Η MCyR (0%-35%) συνδυάζει την πλήρη και τη μερική ανταπόκριση.

<sup>δ</sup> Κριτήρια μείζονος μοριακής ανταπόκρισης: Ορίζεται ως BCR-ABL/μεταγραφές ελέγχου ≤0,1% σε δείγματα περιφερικού αίματος μέσω RQ-PCR

**Πίνακας 13: Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του SPRYCEL σε φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης: ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΑ και αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib<sup>α</sup>**

	Ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης			
	1 έτος	2 έτη	5 έτη	7 έτη
<b>Μείζων μοριακή ανταπόκριση</b>				
Όλοι οι ασθενείς	M/Δ	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Ασθενείς με αντοχή στο imatinib	M/Δ	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	M/Δ	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
<b>Επιβίωση χωρίς επιδείνωση<sup>β</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Ασθενείς με αντοχή στο imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
<b>Συνολική επιβίωση</b>				
Όλοι οι ασθενείς	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Ασθενείς με αντοχή στο imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

<sup>α</sup>Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

<sup>β</sup> Ως επιδείνωση ορίστηκε η αύξηση του αριθμού των WBC, η απώλεια της CHR ή MCyR, η αύξηση  $\geq 30\%$  στις Ph+ μεταφάσεις, η επιβεβαιωμένη νόσος AP/BP ή ο θάνατος. Η PFS αναλύθηκε με βάση την αρχή της πρόθεσης για θεραπεία και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για συμβάματα συμπεριλαμβανομένης της επακόλουθης θεραπείας.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν dasatinib 100 mg μία φορά ημερησίως και οι οποίοι διατήρησαν MCyR επί 18 μήνες ήταν 93% (95% CI: [88%-98%]).

Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε επίσης σε ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib. Σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών που λάμβανε 100 mg μία φορά ημερησίως, επιτεύχθηκε MCyR σε 77% και CCyR σε 67%.

#### Μελέτη 2

Στη μελέτη σε ΧΜΑ προχωρημένης φάσης και Ph+ ΟΛΛ, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR). Ένα σύνολο 611 ασθενών τυχαιοποιήθηκε είτε σε dasatinib 140 mg μία φορά ημερησίως ή 70 mg δύο φορές ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια της αγωγής ήταν περίπου 6 μήνες (εύρος 0,03-31 μήνες).

Το σχήμα χορήγησης μίας φορές ημερησίως παρουσίασε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (μη κατωτερότητα) με το σχήμα των δύο φορές ημερησίως, ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (διαφορά MaHR 0,8%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-7,1% - 8,7%]). Ωστόσο, το σχήμα των 140 mg χορηγούμενων μία φορά ημερησίως επέδειξε βελτιωμένη ασφάλεια και ανοχή. Τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

**Πίνακας 14: Αποτελεσματικότητα του SPRYCEL σε μελέτη φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης: ΧΜΛ προχωρημένης φάσης και Ph+ ΟΛΛ (αποτελέσματα 2 ετών)<sup>α</sup>**

	Ταχέως εξελισσόμενη (n= 158)	Μυελογενής βλαστική (n= 75)	Λεμφοειδής βλαστική (n= 33)	Ph+ΟΛΛ (n= 40)
<b>MaHR<sup>β</sup></b> (95% CI)	66% (59-74)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)
CHR <sup>β</sup> (95% CI)	47% (40-56)	17% (10-28)	21% (9-39)	33% (19-49)
NEL <sup>β</sup> (95% CI)	19% (13-26)	11% (5-20)	21% (9-39)	5% (1-17)
<b>MCyR<sup>γ</sup></b> (95% CI)	39% (31-47)	28% (18-40)	52% (34-69)	70% (54-83)
CCyR (95% CI)	32% (25-40)	17% (10-28)	39% (23-58)	50% (34-66)

<sup>α</sup> Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης των 140 mg μία φορά ημερησίως.

<sup>β</sup> Αιματολογικά κριτήρια ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR) = πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) + καμιά ένδειξη λευχαιμίας (NEL).  
CHR: WBC ≤ καθιερωμένου ULN, ANC ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>, αιμοπετάλια ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών ≤ 5%, < 5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα < 20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.  
NEL: ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> και < 1.000/mm<sup>3</sup>, ή αιμοπετάλια ≥ 20.000/mm<sup>3</sup> και ≤ 100.000/mm<sup>3</sup>.

<sup>γ</sup> Η MCyR (>0%-35%) συνδυάζει αμφοτέρως πλήρη (0% Ph+ μεταφάσεις) και μερική ανταπόκριση.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης ULN = άνω όριο διαστήματος φυσιολογικών τιμών.

Σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη φάσης ΧΜΛ που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR και η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθησαν ενώ η διάμεση PFS ήταν 25 μήνες.

Σε ασθενείς με ΧΜΛ μυελογενούς βλαστικής φάσης που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 8 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 4 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 8 μήνες. Σε ασθενείς με ΧΜΛ λεμφοειδούς βλαστικής φάσης που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 5 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 5 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 11 μήνες.

Σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 5 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 4 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 7 μήνες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΜΛ

Μεταξύ των 130 ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (ΧΜΛ-CP) που έλαβαν αγωγή σε δύο παιδιατρικές μελέτες, μία Φάσης I, ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη καθορισμού της δοσολογίας και μία Φάσης II, ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, 84 ασθενείς (αποκλειστικά από τη μελέτη Φάσης II) είχαν διαγνωστεί πρόσφατως με ΧΜΛ-CP και 46 ασθενείς (17 από τη μελέτη Φάσης I και 29 από τη μελέτη Φάσης II) είχαν αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib. Ενενήντα επτά από τους 130 παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ-CP έλαβαν δισκία SPRYCEL 60 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα (μέγιστη δόση 100 mg μία φορά την ημέρα για ασθενείς με μεγάλη επιφάνεια σώματος). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν: πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR), μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) και μείζων μοριακή ανταπόκριση (MMR). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

**Πίνακας 15: Αποτελεσματικότητα του SPRYCEL σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ-CP Αθροιστική ανταπόκριση συναρτήσει του χρόνου με βάση την ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης**

	3 μήνες	6 μήνες	12 μήνες	24 μήνες
<b>CCyR</b>				
<b>(95% CI)</b>				
Προσφάτως διαγνωσθείσα νόσος (N = 51) <sup>α</sup>	43,1% (29,3, 57,8)	66,7% (52,1, 79,2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)
Προηγούμενη θεραπεία με imatinib (N = 46) <sup>β</sup>	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
<b>MCyR</b>				
<b>(95% CI)</b>				
Προσφάτως διαγνωσθείσα νόσος (N = 51) <sup>α</sup>	60,8% (46,1, 74,2)	90,2% (78,6, 96,7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Προηγούμενη θεραπεία με imatinib (N = 46) <sup>β</sup>	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
<b>MMR</b>				
<b>(95% CI)</b>				
Προσφάτως διαγνωσθείσα νόσος (N = 51) <sup>α</sup>	7,8% (2,2, 18,9)	31,4% (19,1, 45,9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Προηγούμενη θεραπεία με imatinib (N = 46) <sup>β</sup>	15,2% (6,3, 28,9)	26,1% (14,3, 41,1)	39,1% (25,1, 54,6)	52,2% (36,9, 67,1)

<sup>α</sup> Ασθενείς από την παιδιατρική μελέτη Φάσης II με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP που έλαβαν από στόματος χορηγούμενα δισκία

<sup>β</sup> Ασθενείς από τις παιδιατρικές μελέτες Φάσης I και Φάσης II με ΧΜΛ-CP και αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib που έλαβαν από στόματος χορηγούμενα δισκία

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης I, έπειτα από ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 7 ετών, μεταξύ των 17 ασθενών με ΧΜΛ-CP που είχαν αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib, η διάμεση διάρκεια PFS ήταν 53,6 μήνες και το ποσοστό OS ήταν 82,4%.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης II, στους ασθενείς που λάμβαναν από στόματος χορηγούμενα δισκία, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS 24 μηνών μεταξύ των 51 ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP ήταν 94,0% (82,6, 98,0), ενώ μεταξύ των 29 ασθενών με ΧΜΛ-CP και αντίσταση/δυσανεξία στο imatinib ήταν 81,7% (61,4, 92,0). Έπειτα από 24 μήνες παρακολούθησης, η OS σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα νόσο ήταν 100%, ενώ σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib ήταν 96,6%.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης II, 1 ασθενής με προσφάτως διαγνωσθείσα νόσο και 2 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib παρουσίασαν εξέλιξη σε βλαστικής φάσης ΧΜΛ.

Υπήρχαν 33 παιδιατρικοί ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP οι οποίοι έλαβαν σκόνη για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL σε δόση 72 mg/m<sup>2</sup>. Αυτή η δόση αντιπροσωπεύει χαμηλότερη έκθεση κατά 30% συγκρινόμενη με την συνιστώμενη δόση (βλέπε παράγραφο 5.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το SPRYCEL κόνις για πόσιμο εναιώρημα). Σε αυτούς τους ασθενείς, οι CCyR και MMR ήταν CCyR: 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] και MMR: 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] στους 12 μήνες.

Μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ-CP που είχαν εκτεθεί προηγουμένως στο imatinib και έλαβαν dasatinib, ανιχνεύθηκαν οι εξής μεταλλάξεις στο τέλος της θεραπείας: T315A, E255K και F317L. Ωστόσο, οι μεταλλάξεις, E255K και F317L ανιχνεύθηκαν και πριν από τη θεραπεία. Δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP στο τέλος της θεραπείας.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς με ΟΛΛ

Η αποτελεσματικότητα του SPRYCEL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αξιολογήθηκε σε μία κεντρική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω του ενός έτους με προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ.

Σε αυτή την πολυκεντρική, ιστορικά ελεγχόμενη, Φάσης II μελέτη του dasatinib που προστέθηκε στη συνήθη χημειοθεραπεία, 106 παιδιατρικοί ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ, εκ των οποίων οι 104 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη Ph+ ΟΛΛ, έλαβαν dasatinib στην ημερήσια δόση των 60 mg/m<sup>2</sup> με συνεχές δοσολογικό σχήμα για έως 24 μήνες, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Ογδόντα δύο ασθενείς έλαβαν το dasatinib αποκλειστικά σε μορφή δισκίων και 24 ασθενείς έλαβαν το dasatinib σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα τουλάχιστον μία φορά, 8 εκ των οποίων έλαβαν το dasatinib αποκλειστικά σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Το βασικό σχήμα χημειοθεραπείας ήταν το ίδιο με εκείνο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη AIEOP-BFM ALL 2000 (χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο τυπικής πολυπαραγοντικής χημειοθεραπείας). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS) στα 3 έτη, η οποία ήταν 65,5% (55,5, 73,7).

Το ποσοστό αρνητικότητας ως προς την ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) αξιολογούμενο μέσω της αναδιάταξης Ig/TCR ήταν 71,7% κατά το τέλος της παγίωσης σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Όταν αυτό το ποσοστό βασίστηκε στους 85 ασθενείς με αξιολογήσιμες εκτιμήσεις Ig/TCR, ανήλθε σε 89,4%. Τα ποσοστά αρνητικότητας ως προς την MRD στο τέλος της επαγωγής και της παγίωσης, βάσει κυτταρομετρίας ροής, ήταν 66,0% και 84,0%, αντίστοιχα.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική του dasatinib αξιολογήθηκε σε 229 ενήλικες υγιείς εθελοντές και σε 84 ασθενείς.

#### Απορρόφηση

Το dasatinib απορροφάται γρήγορα σε ασθενείς μετά την από του στόματος χορήγηση με συγκέντρωση κορυφής μεταξύ 0,5-3 ωρών. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η αύξηση της μέσης έκθεσης (AUC<sub>t</sub>) είναι περίπου ανάλογη με την αύξηση της δόσης που κυμαίνεται από 25 mg έως 120 mg δύο φορές ημερησίως. Ο συνολικός μέσος χρόνος ημιζωής του dasatinib είναι περίπου 5-6 ώρες σε ασθενείς.

Δεδομένα από υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 100 mg dasatinib 30 λεπτά μετά από γεύμα με υψηλά λιπαρά, έδειξαν 14% αύξηση στη μέση AUC του dasatinib. Ένα γεύμα χαμηλών λιπαρών 30 λεπτά πριν από το dasatinib είχε ως αποτέλεσμα 21% αύξηση της μέσης AUC του dasatinib. Η παρατηρηθείσα επίδραση της τροφής δεν αντιπροσωπεύει κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση. Η μεταβλητότητα της έκθεσης του dasatinib είναι μεγαλύτερη υπό συνθήκες νηστείας (47% CV) σε σύγκριση με συνθήκες γεύματος χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (39% CV) και γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (32% CV).

Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού ασθενών, η μεταβλητότητα της έκθεσης του dasatinib εκτιμήθηκε ότι οφείλεται κυρίως στη μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας (44% CV) και

σε μικρότερο βαθμό λόγω της μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στη βιοδιαθεσιμότητα και στην κάθαρση (30% και 32% CV, αντίστοιχα). Η τυχαία διαχρονική μεταβλητότητα στην έκθεση δεν αναμένεται να επηρεάσει την συσσωρευτική έκθεση και την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

#### Κατανομή

Στους ασθενείς το dasatinib έχει μεγάλο φαινόμενο όγκο κατανομής (2.505 L), με συντελεστή διακύμανσης (CV% 93%), υποδηλώνοντας ότι το φαρμακευτικό προϊόν κατανέμεται εκτενώς στον εξωαγγειακό χώρο. Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις του dasatinib, η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 96% με βάση πειράματα *in vitro*.

#### Βιομετασχηματισμός

Το dasatinib μεταβολίζεται εκτενώς στους ανθρώπους με πολλά ένζυμα που εμπλέκονται στο σχηματισμό μεταβολιτών. Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν 100 mg dasatinib επισημασμένου με [<sup>14</sup>C], το αναλλοίωτο dasatinib αντιπροσώπευε το 29% της ραδιενέργειας που κυκλοφορούσε στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η μετρηθείσα ενεργότητα *in vitro*, δείχνουν ότι οι μεταβολίτες του dasatinib είναι απίθανο να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παρατηρηθείσα φαρμακολογία του προϊόντος. Το CYP3A4 είναι ένα μείζων ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό του dasatinib.

#### Αποβολή

Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής του dasatinib είναι 3 έως 5 ώρες. Η μέση φαινόμενη από στόματος κάθαρση είναι 363,8 L/hr (CV% 81,3%).

Η απέκκριση γίνεται κυρίως στα κόπρανα, κατά κύριο λόγο με τη μορφή μεταβολιτών. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση dasatinib επισημασμένου με [<sup>14</sup>C], περίπου το 89% της δόσης απεκκρίθη εντός 10 ημερών, με 4% και 85% ανάκτηση της ραδιενέργειας στα ούρα και τα κόπρανα, αντιστοίχως. Αναλλοίωτο dasatinib αποτελούσε το 0,1% και 19% της δόσης στα ούρα και τα κόπρανα, αντιστοίχως, με το υπόλοιπο της δόσης υπό μορφή μεταβολιτών.

#### Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης του dasatinib αξιολογήθηκε σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν μία δόση των 50 mg και σε 5 άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν μία δόση των 20 mg, συγκριτικά με υγιή άτομα κατ' αντιστοιχία που έλαβαν μία δόση dasatinib των 70 mg. Οι μέσες C<sub>max</sub> και AUC του dasatinib προσαρμοσμένες για τη δόση των 70 mg, μειώθηκαν κατά 47% και 8% αντίστοιχα σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι μέσες C<sub>max</sub> και AUC του dasatinib προσαρμοσμένες για τη δόση των 70 mg, μειώθηκαν κατά 43% και 28% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Το dasatinib και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται μέσω των νεφρών κατ' ελάχιστον.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του dasatinib έχει εκτιμηθεί σε 104 παιδιατρικούς ασθενείς με λευχαιμία ή συμπαγείς όγκους (72 ασθενείς έλαβαν δισκία και 32 ασθενείς έλαβαν σκόνη για πόσιμο εναϊώρημα).

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς, η κανονικοποιημένη ως προς τη δόση έκθεση στο dasatinib (C<sub>avg</sub>, C<sub>min</sub> και C<sub>max</sub>) φαίνεται να είναι παρόμοια μεταξύ των 21 ασθενών με CP-XML και των 16 ασθενών με Ph+ OLL.

Η φαρμακοκινητική του δισκίου dasatinib εκτιμήθηκε σε 72 παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική λευχαιμία ή συμπαγείς όγκους σε από στόματος δόσεις που κυμαίνονταν από 60 έως 120 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα και από 50 έως 110 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα των δύο μελετών έδειξαν ότι το dasatinib απορροφήθηκε ταχέως. Ο μέσος T<sub>max</sub> παρατηρήθηκε μεταξύ 0,5 και 6 ωρών και ο μέσος χρόνος ημιζωής κυμαινόταν από 2 έως 5 ώρες σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η PK του dasatinib επέδειξε αναλογικότητα προς τη δόση, με δόσοεξαρτώμενη αύξηση της έκθεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς.



Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην PK του dasatinib μεταξύ παιδιών και εφήβων. Οι γεωμετρικοί μέσοι όροι των κανονικοποιημένων ως προς τη δόση  $C_{max}$ , AUC (0-T) και AUC (INF) του dasatinib φάνηκε ότι ήταν παρόμοιοι μεταξύ παιδιών και εφήβων σε διαφορετικά δοσολογικά επίπεδα. Σε μια προσομοίωση βάσει μοντέλου PPK, προβλέφθηκε ότι η σύσταση στηριζόμενη στο σωματικό βάρος δοσολογίας που αναφέρεται για το δισκίο, στην παράγραφο 4.2, αναμένεται να παράσχει παρόμοια έκθεση με ένα δισκίο δόσης 60 mg/m<sup>2</sup>. Αυτά τα δεδομένα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εάν οι ασθενείς πρόκειται να μεταπηδήσουν από δισκία σε σκόνη για πόσιμο εναιώρημα ή αντιστρόφως.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας του dasatinib αξιολογήθηκε από μία σειρά *in vitro* και *in vivo* μελετών σε ποντικούς, αρουραίους, πιθήκους και κουνέλια.

Οι πρωτογενείς τοξικότητες παρουσιάστηκαν στο γαστρεντερικό, αιμοποιητικό και λεμφοειδές σύστημα. Η τοξικότητα του γαστρεντερικού καθόριζε τα όρια της δόσης στους αρουραίους και τους πιθήκους καθώς το έντερο ήταν σταθερά όργανο-στόχος. Στους αρουραίους, μικρές έως μέτριες μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων, συνοδεύτηκαν από μεταβολές στο μυελό των οστών. Παρόμοιες μεταβολές παρουσιάστηκαν στους πιθήκους σε μικρότερη συχνότητα. Η τοξικότητα του λεμφοειδούς στους αρουραίους συνίστατο από λεμφική εξάντληση των λεμφαδένων, του σπλήνα και του θύμου αδένου και μείωση των βαρών των λεμφικών οργάνων. Οι μεταβολές στο γαστρεντερικό, αιμοποιητικό και λεμφοειδές σύστημα ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι μεταβολές στα νεφρά των πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία μέχρι και για 9 μήνες περιορίστηκαν σε μία αύξηση της προσθήκης μεταλλικών ουσιών στα νεφρά. Παρατηρήθηκε αιμορραγία του δέρματος σε μία μελέτη οξείας, εφάπαξ δόσης από του στόματος σε πιθήκους αλλά δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων ούτε στους πιθήκους ούτε στους αρουραίους. Στους αρουραίους το dasatinib ανέστειλε τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro* και παρέτεινε το χρόνο της αιμορραγίας της επιδερμίδας *in vivo*, αλλά δεν προκάλεσε αυτόματα αιμορραγία.

Η δράση του dasatinib *in vitro* στους προσδιορισμούς ινών hERG και Purkinje έδειξε ένα δυναμικό για παράταση της καρδιακής κοιλιακής επαναπόλωσης (διάστημα QT). Ωστόσο, σε μία *in vivo* μελέτη εφάπαξ δόσης σε πιθήκους σε εγρήγορη που μετρήθηκαν εξ αποστάσεως, δεν υπήρξαν αλλαγές στο διάστημα QT ή τη μορφή του κύματος του ΗΚΓ.

Το dasatinib δεν ήταν μεταλλαξιγόνο σε *in vitro* προσδιορισμούς γραμμών βακτηριδιακών κυττάρων (Ames test) και δεν ήταν γονοτοξικό σε μία *in vivo* μελέτη μικροπυρήνων αρουραίων. Το dasatinib ήταν κλαστογόνο *in vitro* στη διαίρεση των κυττάρων Ωοθηκών Κινέζικων Χάμστερ (CHO).

Το dasatinib δεν επηρέασε την αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα σε συμβατική μελέτη γονιμότητας αρουραίων και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, ωστόσο επέφερε εμβρυϊκή θνητότητα σε επίπεδα δόσεων που προσέγγιζαν κλινικές εκθέσεις ανθρώπου. Σε μελέτες ανάπτυξης των εμβρύων, το dasatinib παρομοίως προκάλεσε εμβρυϊκή θνητότητα με σχετιζόμενες μειώσεις του μεγέθους των νεογνών των αρουραίων και σκελετικές εμβρυϊκές αλλοιώσεις τόσο σε αρουραίους όσο και σε κουνέλια. Αυτές οι επιδράσεις παρουσιάστηκαν σε δόσεις που δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα, υποδεικνύοντας ότι το dasatinib είναι εκλεκτικός τοξικός παράγοντας της αναπαραγωγής από το στάδιο της εμφύτευσης μέχρι την ολοκλήρωση της οργανογένεσης.

Σε ποντικούς, το dasatinib προκάλεσε ανοσοκαταστολή, η οποία ήταν δόσοεξαρτώμενη και αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με μείωση της δόσης και/ή μεταβολές στο δοσολογικό σχήμα. Το dasatinib είχε φωτοτοξικό δυναμικό σε έναν *in vitro* προσδιορισμό φωτοτοξικότητας ουδέτερης λήψης ερυθρού σε ινοβλάστη ποντικού. Το dasatinib θεωρήθηκε μη φωτοτοξικό *in vivo* μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση σε θηλυκούς άτριχους ποντικούς, σε εκθέσεις έως και 3πλάσιες της ανθρώπινης έκθεσης, μετά από χορήγηση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης (με βάση την AUC).

Σε μία μελέτη δύο ετών αξιολόγησης καρκινογένεσης, σε αρουραίους χορηγήθηκαν από το στόμα δόσεις dasatinib των 0,3, 1 και 3 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση είχε ως αποτέλεσμα το επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα (AUC) να είναι γενικά ισοδύναμο με την ανθρώπινη έκθεση στο συνιστώμενο εύρος δόσεων εκκίνησης από 100 mg έως 140 mg ημερησίως. Σημειώθηκε μία στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συνδυασμένη επίπτωση σε καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και θηλώματα στη μήτρα και στον τράχηλο μήτρας στα θηλυκά που είχαν λάβει την υψηλή δόση και αδένωμα προστάτη στα αρσενικά που είχαν λάβει τη χαμηλή δόση. Η σχετικότητα των ευρημάτων στον άνθρωπο, από την μελέτη καρκινογένεσης στους αρουραίους δεν είναι γνωστή.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Υμένιο επικάλυψης

Υπρομελλόζη  
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg και SPRYCEL 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κυψέλες Αλουμινίου/Αλουμινίου (κυψέλες ημερολογίου ή διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης).

Φιάλες HDPE με πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Κουτί που περιέχει 56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε 4 ημερολογιακές κυψέλες των 14 δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο η κάθε μία.

Κουτί που περιέχει 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κάθε ένα σε διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης.

Κουτί που περιέχει μία φιάλη με 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 100 mg και SPRYCEL 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κυψέλες Αλουμινίου/Αλουμινίου (διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης).  
Φιάλες HDPE με πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Κουτί που περιέχει 30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης.

Κουτί που περιέχει μία φιάλη με 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αποτελούνται από τον πυρήνα του δισκίου που περιβάλλεται από επικάλυψη με λεπτό υμένιο για να αποτρέψει την έκθεση των επαγγελματιών υγείας στη δραστική ουσία. Συνιστάται η χρήση γαντιών από λατέξ ή νιτρίλιο για την κατάλληλη απόρριψη κατά το χειρισμό δισκίων που έχουν κατά λάθος θρυμματιστεί ή σπάσει, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος έκθεσης του δέρματος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

SPRYCEL 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
EU/1/06/363/004  
EU/1/06/363/007  
EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
EU/1/06/363/005  
EU/1/06/363/008  
EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
EU/1/06/363/006  
EU/1/06/363/009  
EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
EU/1/06/363/013  
EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
EU/1/06/363/011  
EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
EU/1/06/363/015  
EU/1/06/363/014

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Νοεμβρίου 2006  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουλίου 2016

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SPRYCEL 10 mg/mL κόνις για πόσιμο εναιώρημα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία φιάλη κόνεως για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 990 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό). Μετά την ανασύσταση, μία φιάλη περιέχει 99 mL πόσιμου εναιωρήματος. Κάθε mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 10 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

### Εκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχει περίπου 291 mg σακχαρόζης, 2,1 mg νατρίου, 0,25 mg βενζοϊκού νατρίου, 0,25 mg βενζοϊκού οξέος, 0,017 mg βενζυλικής αλκοόλης και <10 ppm διοξειδίου του θείου (E220).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα.  
Λευκή προς υπόλευκη κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το SPRYCEL ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με:

- προσφάτως διαγνωσθείσα, θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία στη χρόνια φάση (Ph+ ΧΜΛ-CP) ή Ph+ ΧΜΛ-CP με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με imatinib.
- προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από γιατρό έμπειρο στη διάγνωση και στη θεραπεία ασθενών με λευχαιμία.

#### Δοσολογία

Η δόση στηρίζεται στο σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 1). Το dasatinib χορηγείται από στόματος μία φορά ημερησίως σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL ή σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών Προϊόντος του SPRYCEL επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία). Η δόση θα πρέπει να υπολογίζεται εκ νέου κάθε 3 μήνες βάσει μεταβολών στο σωματικό βάρος ή συχνότερα, εάν είναι απαραίτητο. Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα. Σύσταση αύξησης ή μείωσης της δοσολογίας στηρίζεται στην ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Δεν υπάρχει εμπειρία με το SPRYCEL στη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία SPRYCEL και η κόνις για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL δεν είναι βιοϊσοδύναμα. Οι ασθενείς οι οποίοι είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία και επιθυμούν να μεταπηδήσουν από τη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL στα δισκία SPRYCEL ή οι ασθενείς οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία και επιθυμούν να μεταπηδήσουν από τα δισκία στο

πόσιμο εναιώρημα, μπορούν να το κάνουν, υπό την προϋπόθεση ότι ακολουθούνται οι ορθές συστάσεις χορήγησης για τη δοσολογική μορφή.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP ή Ph+ ΟΛΛ και ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Δοσολογία της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL για ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP και παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ (εναιώρημα 10 mg/mL μετά την ανασύσταση)**

Σωματικό βάρος (kg)	Ημερήσια δόση, mL (mg)
5 έως λιγότερο από 10 kg	4 mL (40 mg)
10 έως λιγότερο από 20 kg	6 mL (60 mg)
20 έως λιγότερο από 30 kg	9 mL (90 mg)
30 έως λιγότερο από 45 kg	10,5 mL (105 mg)
τουλάχιστον 45 kg	12 mL (120 mg)

Η δόση για τη χρήση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα σε ενήλικους ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη, μυελογενή ή λεμφοειδή, βλαστικής φάσης (προχωρημένης φάσης) ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ δεν έχει προσδιοριστεί.

#### Διάρκεια θεραπείας

Στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με το SPRYCEL σε ενήλικους με Ph+ ΧΜΛ-CP, ταχέως εξελισσόμενη, μυελογενή ή λεμφοειδή βλαστικής φάσης (προχωρημένης φάσης) ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ και παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι να μην είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή. Το αποτέλεσμα της διακοπής της θεραπείας στην μακροπρόθεσμη έκβαση της νόσου μετά την επίτευξη κυτταρογενετικής ή μοριακής ανταπόκρισης [συμπεριλαμβανομένης της πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (CCyR), της μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR) και της MR4.5] δεν έχει ερευνηθεί.

Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία με SPRYCEL σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ χορηγήθηκε συνεχόμενα και προστέθηκε σε διαδοχικούς κύκλους κύριας χημειοθεραπείας, για ένα μέγιστο διάστημα δύο ετών. Σε ασθενείς που υποβάλλονται ακολούθως σε μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, το SPRYCEL μπορεί να χορηγηθεί για ένα επιπλέον έτος μετά τη μεταμόσχευση.

Για να επιτευχθεί η συνιστώμενη δοσολογία, το SPRYCEL διατίθεται σε μορφή δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο των 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg και 140 mg και σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα (εναιώρημα 10 mg/mL μετά την ανασύσταση). Σύσταση αύξησης ή μείωσης της δοσολογίας στηρίζεται στην ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς.

#### Κλιμάκωση της δόσης

Οι ακόλουθες κλιμακώσεις της δόσης που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 συνιστώνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP που δεν επιτυγχάνουν αιματολογική, κυτταρογενετική και μοριακή ανταπόκριση στα ενδεδειγμένα χρονικά σημεία, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και ανέχονται τη θεραπεία.

**Πίνακας 2: Κλιμάκωση της δόσης για ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP**

	Δόση (μέγιστη δόση την ημέρα)	
	Δόση έναρξης	Κλιμάκωση
Κόνις για πόσιμο εναιώρημα	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)

Κλιμάκωση της δόσης δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς το SPRYCEL χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Προσαρμογή δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Σε κλινικές μελέτες, η μυελοκαταστολή αντιμετωπίστηκε με διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων και ερυθροκυττάρων χρησιμοποιήθηκαν όπως άρμοζε. Σε ασθενείς με ανθεκτική μυελοκαταστολή, έχει χρησιμοποιηθεί αιμοποιητικός αυξητικός παράγων.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την τροποποίηση της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ-CP συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που αντιμετωπίζονται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αναφέρονται σε ξεχωριστή παράγραφο, η οποία παρατίθεται μετά τον πίνακα.

**Πίνακας 3: Προσαρμογές δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP**

1. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για διάστημα μεγαλύτερο των 3 εβδομάδων, ελέγξτε εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με τη λευχαιμία (αναρρόφηση ή βιοψία μυελού των οστών).	Δόση (μέγιστη δόση την ημέρα)			
	Αρχική δόση έναρξης	Μείωση κατά ένα δοσολογικό επίπεδο	Μείωση κατά δύο δοσολογικά επίπεδα	
2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, σταματήστε τη θεραπεία μέχρι $AAO \geq 1,0 \times 10^9/L$ και τα αιμοπετάλια $\geq 75 \times 10^9/L$ και ξαναρχίστε με την αρχική δόση έναρξης ή σε μειωμένη δόση.	Κόνις για πόσιμο	4 mL (40 mg)	3 mL (30 mg)	2 mL (20 mg)
	εναιώρημα	6 mL (60 mg)	5 mL (50 mg)	4 mL (40 mg)
		9 mL (90 mg)	7 mL (70 mg)	6 mL (60 mg)
		10,5 mL (105 mg)	9 mL (90 mg)	7 mL (70 mg)
3. Εάν επανεμφανισθεί η κυτταροπενία, επαναλάβετε την αναρρόφηση/βιοψία μυελού των οστών και ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη δόση.		12 mL (120 mg)	10 mL (100 mg)	8 mL (80 mg)

AAO: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP, εάν επανεμφανισθεί ουδετεροπενία ή θρομβοπενία βαθμού  $\geq 3$  κατά τη διάρκεια πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης (CHR), η θεραπεία με SPRYCEL θα πρέπει να διακόπτεται και μπορεί να ξαναρχίσει μεταγενέστερα σε μειωμένη δόση. Θα πρέπει να

εφαρμόζονται μειώσεις της δόσης για ενδιάμεσων βαθμών κυτταροπενία και ανταπόκριση της νόσου, αναλόγως των αναγκών.

Για παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε περιπτώσεις εμφάνισης αιματολογικών τοξικοτήτων βαθμού 1 έως 4. Εάν η ουδετεροπενία και/ή θρομβοπενία οδηγήσουν σε καθυστέρηση του επόμενου κύκλου θεραπείας για διάστημα μεγαλύτερο των 14 ημερών, η θεραπεία με SPRYCEL θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει μεταγενέστερα στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο μόλις ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος θεραπείας. Σε περίπτωση που η ουδετεροπενία και/ή η θρομβοπενία εμμένουν και ο επόμενος κύκλος θεραπείας καθυστερήσει για επιπλέον 7 ημέρες, θα πρέπει να διεξάγεται αξιολόγηση του μυελού των οστών για την αξιολόγηση της κυτταροβρίθειας και του ποσοστού των βλαστών. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι <10%, η θεραπεία με SPRYCEL θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι οι τιμές του ANC να επανέλθουν σε >500/μL (0,5 x 10<sup>9</sup>/L), οπότε και η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου σε πλήρη δόση. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι >10%, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με SPRYCEL.

#### *Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Εάν αναπτυχθεί μία μέτρια μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια 2ου βαθμού με το dasatinib, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να επιλυθεί ή να επανέλθει στην αρχική κατάσταση. Η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχιστεί με την ίδια δόση εάν αυτό είναι το πρώτο περιστατικό και η δόση θα πρέπει να μειωθεί εάν πρόκειται για επαναλαμβανόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν αναπτυχθεί σοβαρή μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια 3ου ή 4ου βαθμού με το dasatinib, η θεραπεία πρέπει να σταματήσει μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να επιλυθεί. Ακολουθώντας, η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί όπως αρμόζει με μειωμένη δόση εξαρτώμενη από τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις για τη μείωση της δόσης λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ με μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αν απαιτείται, θα πρέπει να πραγματοποιείται μείωση της δόσης κατά ένα δοσολογικό επίπεδο, σύμφωνα με τις συστάσεις για τη μείωση της δόσης λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παραπάνω.

#### *Υπεζωκοτική συλλογή*

Εάν διαγνωστεί υπεζωκοτική συλλογή, το dasatinib πρέπει να διακόπτεται μέχρι ο ασθενής να εξεταστεί, να γίνει ασυμπτωματικός ή να επανέλθει στην αρχική κατάσταση. Εάν δεν βελτιωθεί το επεισόδιο σε περίπου μία εβδομάδα, πρέπει να εξετάζεται η χρήση διουρητικών ή κορτικοστεροειδών ή και των δύο εκ παραλλήλου (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Μετά από την επίλυση του πρώτου επεισοδίου, πρέπει να εξετάζεται η επαναφορά του dasatinib στο ίδιο επίπεδο δόσης. Μετά από την επίλυση ενός επόμενου επεισοδίου, η χορήγηση του dasatinib θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου με μία μείωση της αρχικής δόσης. Μετά από την επίλυση ενός σοβαρού επεισοδίου (3ου ή 4ου βαθμού), μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία σωστά με μειωμένη δόση ανάλογα με την σοβαρότητα της αρχικής ανεπιθύμητης ενέργειας.

#### *Μείωση της δόσης για ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4, χυμού γκρέιπφρουτ και SPRYCEL θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν είναι δυνατό, θα πρέπει να επιλέγεται η συγχορήγηση εναλλακτικών φαρμάκων με καθόλου ή ελάχιστη δυνατή πιθανότητα αναστολής ενζύμων. Εάν το SPRYCEL πρέπει να χορηγηθεί με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε:

- 40 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο SPRYCEL των 140 mg την ημέρα.
- 20 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο SPRYCEL των 100 mg την ημέρα.
- 20 mg ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ένα δισκίο SPRYCEL των 70 mg την ημέρα.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν SPRYCEL 60 mg ή 40 mg ημερησίως, εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της δόσης του SPRYCEL έως την οριστική διακοπή του αναστολέα του CYP3A4 ή τη μετάβαση σε χαμηλότερη δόση με το σκεύασμα κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Πριν από την εκ νέου έναρξη του SPRYCEL επιτρέψτε μία περίοδο έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας περίπου μετά τη διακοπή του αναστολέα.



Αυτές οι μειωμένες δόσεις του SPRYCEL προβλέπεται ότι θα οδηγήσουν σε προσαρμογή της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) στο εύρος που παρατηρείται χωρίς αναστολείς του CYP3A4. Ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα με αυτές τις προσαρμογές της δόσης. Σε περίπτωση που μετά τη μείωση της δόσης το SPRYCEL δεν είναι ανεκτό, διακόψτε οριστικά τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 ή διακόψτε προσωρινά το SPRYCEL έως την οριστική διακοπή του αναστολέα. Πριν από την αύξηση της δόσης του SPRYCEL επιτρέψτε μία περίοδο έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας περίπου μετά τη διακοπή του αναστολέα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη μείωση της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους η κόνις για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL πρέπει να χορηγηθεί με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Μείωση της δόσης για ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 σε παιδιατρικούς ασθενείς**

Σωματικό βάρος (kg)	Δόση	
	Αρχική δόση	Μείωση της δόσης
<b>Κόνις για πόσιμο εναιώρημα</b>		
5 έως λιγότερο από 10	4 mL (40 mg)	1 mL (10 mg)
10 έως λιγότερο από 20	6 mL (60 mg)	1 mL (10 mg)
20 έως λιγότερο από 30	9 mL (90 mg)	2 mL (20 mg)
30 έως λιγότερο από 45	10,5 mL (105 mg)	2 mL (20 mg)
τουλάχιστον 45	12 mL (120 mg)	2.5 mL (25 mg)

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

Στους ασθενείς αυτούς, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές που να οφείλονται στην ηλικία. Καμία ειδική σύσταση δόσης δεν είναι απαραίτητη για τους ηλικιωμένους.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Ωστόσο, το SPRYCEL πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν διεξήχθησαν κλινικές μελέτες με το SPRYCEL σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (στην μελέτη σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ εξαιρέθηκαν ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης ορού > 3 φορές πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους και σε μελέτες σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib εξαιρέθηκαν ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης ορού > 1,5 φορές το άνω όριο του φυσιολογικού εύρους). Καθώς η νεφρική κάθαρση του dasatinib και των μεταβολιτών του είναι < 4%, μία μείωση της ολικής κάθαρσης σώματος δεν αναμένεται στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

#### Τρόπος χορήγησης

Το SPRYCEL πρέπει να χορηγείται από το στόμα. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό και πρέπει να λαμβάνεται σταθερά είτε το πρωί είτε το βράδυ (βλ. παράγραφο 5.2). Το πόσιμο εναιώρημα δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5). Το ανασυσταθέν πόσιμο εναιώρημα μπορεί να αναμειχθεί περαιτέρω με γάλα, γιαούρτι, χυμό μήλου ή πουρέ μήλου.

Για λεπτομέρειες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Κλινικά σχετιζόμενες αλληλεπιδράσεις

Το dasatinib είναι υπόστρωμα και αναστολέας του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. Συνεπώς, υπάρχει πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από ή τροποποιούν τη δράση του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και των φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών που αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, τελιθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο dasatinib. Γι' αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν το dasatinib, δεν συνιστάται συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν *Hypericum perforatum*, γνωστό και ως βότανο St. John's) μπορεί να μειώσει σημαντικά την έκθεση στο dasatinib, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Συνεπώς, για τους ασθενείς που παίρνουν το dasatinib, πρέπει να επιλέγονται για συγχορήγηση εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα με μικρότερο δυναμικό επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και ενός υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν το dasatinib συγχορηγείται με υποστρώματα του CYP3A4 περιορισμένου θεραπευτικού δείκτη, όπως αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και ενός ανταγωνιστή ισταμίνης-2 (H<sub>2</sub>) (π.χ. φαμοτιδίνη), αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη), ή υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου μπορεί να μειώσουν την έκθεση στο dasatinib. Συνεπώς, οι ανταγωνιστές H<sub>2</sub> και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δεν συνιστώνται και τα προϊόντα υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου πρέπει να χορηγούνται μέχρι 2 ώρες πριν από, έως δύο ώρες μετά τη χορήγηση του dasatinib (βλ. παράγραφο 4.5).

##### Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής μελέτης εφάπαξ δόσης, ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να λάβουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης (βλ. παράγραφο 5.2). Λόγω των περιορισμών αυτής της κλινικής μελέτης, συνιστάται να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χορήγηση dasatinib σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

##### Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες

###### Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με το dasatinib σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η εμφάνισή τους είναι πιο πρόωμη και πιο συχνή σε ασθενείς σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ ή Ph<sup>+</sup> ΟΛΛ παρά σε χρόνια φάση ΧΜΛ. Πλήρης αιματολογική εξέταση (CBC) πρέπει να γίνεται εβδομαδιαίως για τους δύο πρώτους μήνες, και μηνιαίως στη συνέχεια, ή όπως επιβάλλεται κλινικά, σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph<sup>+</sup> ΟΛΛ οι οποίοι λαμβάνουν μονοθεραπεία με dasatinib. Πλήρης αιματολογική εξέταση πρέπει να γίνεται κάθε 2 εβδομάδες για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες ή όπως επιβάλλεται κλινικά, σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph<sup>+</sup> ΟΛΛ που αντιμετωπίζονται με dasatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η CBC θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χημειοθεραπείας καθώς και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Κατά τη διάρκεια των κύκλων χημειοθεραπείας παγίωσης, η CBC θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 ημέρες έως την αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Η μυελοκαταστολή είναι γενικά αναστρέψιμη και συνήθως αντιμετωπίζεται σταματώντας παροδικά το dasatinib ή με μείωση της δόσης.

### Αιμορραγία

Σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (n=548), 5 ασθενείς (1%) που έλαβαν dasatinib είχαν αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού. Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση του SPRYCEL (n=304), σοβαρή αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) παρουσιάστηκε στο 1% των ασθενών. Μία περίπτωση ήταν θανατηφόρος και σχετίστηκε με θρομβοπενία 4ου βαθμού σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (CTC). Γαστρεντερική αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού παρουσιάστηκε στο 6% των ασθενών με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και απαίτησε σε γενικές γραμμές διακοπές της θεραπείας και μεταγγίσεις. Άλλη αιμορραγία 3ου ή 4ου βαθμού παρουσιάστηκε στο 2% των ασθενών με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ. Οι περισσότερες σχετιζόμενες με αιμορραγία ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτούς τους ασθενείς συνδέθηκαν τυπικά με θρομβοπενία 3ου ή 4ου βαθμού (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον, *in vitro* και *in vivo* προσδιορισμοί αιμοπεταλίων υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με SPRYCEL επηρεάζει αντιστρεπτά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν οι ασθενείς πρέπει να παίρνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή αντιπηκτικά.

### Κατακράτηση υγρών

Το dasatinib σχετίζεται με την κατακράτηση υγρών. Στην κλινική μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, αναφέρθηκε κατακράτηση υγρών 3ου ή 4ου βαθμού σε 13 ασθενείς (5%) στις ομάδες που έλαβαν dasatinib και σε 2 ασθενείς (1%) στην ομάδα που έλαβε imatinib μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών (βλ. παράγραφο 4.8). Από όλους τους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν SPRYCEL, σοβαρή κατακράτηση υγρών παρουσιάστηκε σε 32 ασθενείς (6%) που έλαβαν το SPRYCEL στη συνιστώμενη δόση (n=548). Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν SPRYCEL στη συνιστώμενη δόση (n=304), κατακράτηση υγρών 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκε στο 8% των ασθενών, περιλαμβανομένης υπεζωκοτικής και περικαρδιακής συλλογής 3ου ή 4ου βαθμού που αναφέρθηκαν στο 7% και στο 1% των ασθενών, αντιστοίχως. Σε αυτούς τους ασθενείς, πνευμονικό οίδημα και πνευμονική υπέρταση 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν το κάθε ένα στο 1% των ασθενών.

Ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα που υποδεικνύουν υπεζωκοτική συλλογή όπως δύσπνοια ή ξηρό βήχα πρέπει να αξιολογούνται με ακτινογραφία θώρακα. Η σοβαρή υπεζωκοτική συλλογή 3ου ή 4ου βαθμού, μπορεί να απαιτεί παρακέντηση θώρακος και θεραπεία με οξυγόνο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατακράτησης υγρών αντιμετωπίστηκαν τυπικά με υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν διουρητικά και βραχείας διάρκειας χορηγήσεις στεροειδών (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.8). Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσουν υπεζωκοτική συλλογή, δύσπνοια, βήχα, περικαρδιακή συλλογή και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας και πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Έχει αναφερθεί ΠΑΥ (προ-τριχοειδής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση επιβεβαιωμένη με καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς) σε σχέση με τη θεραπεία με dasatinib (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ΠΑΥ μετά την έναρξη της θεραπείας με dasatinib, συμπεριλαμβανομένης θεραπείας μετά από περισσότερο από ένα χρόνο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημάδια και συμπτώματα της υποκείμενης καρδιοπνευμονικής ασθένειας πριν από την έναρξη της θεραπείας με dasatinib. Θα πρέπει να γίνει ηχοκαρδιογραφία κατά την έναρξη της θεραπείας σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει συμπτώματα καρδιακής νόσου και να ληφθεί υπόψη στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακές ή πνευμονικές νόσους. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια ή κόπωση μετά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται για κοινές αιτιολογίες συμπεριλαμβανομένης υπεζωκοτικής συλλογής, πνευμονικού οιδήματος, αναιμίας, ή διήθησης πνεύμονα. Σύμφωνα με τις συστάσεις για την διαχείριση των μη-αιματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.2) η δόση του dasatinib θα πρέπει να ελαττωθεί ή η θεραπεία να διακόπτεται κατά την διάρκεια αυτής της αξιολόγησης. Εάν δεν βρεθεί κάποια εξήγηση, ή δεν υπάρχει βελτίωση με την ελάττωση ή τη διακοπή της δόσης, η διάγνωση της ΠΑΥ θα πρέπει να αξιολογηθεί. Η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να ακολουθήσει πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΑΥ, το dasatinib θα πρέπει να

διακοπεί οριστικά. Η επανεξέταση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στις αιμοδυναμικές και κλινικές παραμέτρους σε μερικούς ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ΠΑΥ μετά την διακοπή της θεραπείας με το dasatinib.

#### Παράταση του διαστήματος QT

Τα *in vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι το dasatinib έχει τη δυνατότητα να παρατείνει την καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση (Διάστημα QT) (βλ. παράγραφο 5.3). Σε 258 ασθενείς που έλαβαν dasatinib και 258 ασθενείς που έλαβαν imatinib μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών σε μελέτη Φάσης III σε προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, 1 ασθενής (< 1%) σε κάθε ομάδα ανέφερε παράταση του διαστήματος QTc ως ανεπιθύμητη αντίδραση. Οι διάμεσες μεταβολές σε QTcF από την έναρξη ήταν 3,0 msec σε ασθενείς που έλαβαν dasatinib σε σχέση με 8,2 msec σε ασθενείς που έλαβαν imatinib. Ένας ασθενής (< 1%) σε κάθε ομάδα παρουσίασε QTcF > 500 msec. Σε 865 ασθενείς με λευχαιμία, στους οποίους χορηγήθηκε dasatinib σε κλινικές μελέτες Φάσης II, οι διάμεσες μεταβολές από την έναρξη στο διάστημα QTc με χρήση της μεθόδου Fridericia (QTcF) ήταν 4-6 msec. Τα άνω όρια εμπιστοσύνης 95% για όλες τις διάμεσες μεταβολές από την έναρξη ήταν < 7 msec (βλ. παράγραφο 4.8).

Από τους 2.182 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib που έλαβαν dasatinib σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε για 15 (1%) ως ανεπιθύμητη αντίδραση η παράταση του QTc. Είκοσι ένας από τους ασθενείς (1%) παρουσίασαν QTcF > 500 msec.

Το dasatinib πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν παράταση του QTc. Αυτοί περιλαμβάνουν ασθενείς με υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαίμια, ασθενείς με σύνδρομο συγγενούς παρατεταμένου QT, ασθενείς που παίρνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε παράταση του QT, και αθροιστικά υψηλή δόση θεραπείας ανθρακυκλίνης. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαίμια πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση του dasatinib.

#### Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το dasatinib μελετήθηκε σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με 519 ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση, που συμπεριλαμβάνει ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου. Οι καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας/καρδιακής δυσλειτουργίας, της περικαρδιακής συλλογής, των αρρυθμιών, του αισθήματος παλμών, της παράτασης του διαστήματος QT και του εμφράγματος του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένου του θανατηφόρου εμφράγματος) αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν dasatinib. Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή ιστορικό καρδιακής νόσου. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, διαβήτης) ή με ιστορικό καρδιακής νόσου (π.χ. προηγούμενη διαδερμική στεφανιαία παράκαμψη, επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο) θα πρέπει να ελέγχονται προσεχτικά για κλινικά σημάδια ή συμπτώματα που συνδέονται με καρδιακή δυσλειτουργία όπως πόνος στο στήθος, συρρίκνωση αναπνοής, και διαφόρεση.

Εάν δημιουργηθούν αυτά τα κλινικά σημεία ή συμπτώματα, συνιστάται στους γιατρούς να διακόψουν την αγωγή με dasatinib και να εξετάσουν την ανάγκη για εναλλακτική, ειδική για τη ΧΜΛ αγωγή. Μετά την αποδρομή, πρέπει να πραγματοποιηθεί λειτουργική αξιολόγηση πριν ξαναρχίσει η θεραπεία με dasatinib. Η θεραπεία με dasatinib μπορεί να ξαναρχίσει στην αρχική δόση για ήπιες/μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\leq$  βαθμού 2) και με μία μείωση του επιπέδου δόσης για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq$  βαθμού 3) (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς που συνεχίζουν τη θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά.

Ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιαγγειακή νόσο δεν περιελήφθησαν σε κλινικές μελέτες.

#### Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ)

Οι BCR-ABL αναστολείς τυροσινικής κινάσης έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών για το SPRYCEL (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που τα εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα ασθενούς που λαμβάνει SPRYCEL συσχετίζονται με την εμφάνιση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, η θεραπεία με SPRYCEL θα πρέπει να διακοπεί και να πραγματοποιηθεί πλήρης αξιολόγηση για ΘΜΑ, συμπεριλαμβανομένων

των εξετάσεων δραστηριότητας ADAMTS13 και ανίχνευσης αντισωμάτων anti-ADAMTS13 που θα πρέπει να ολοκληρωθούν. Σε περίπτωση που τα αντισώματα anti-ADAMTS13 ανιχνευθούν σε υψηλά επίπεδα σε συνδυασμό με χαμηλή ADAMTS13 δραστηριότητα, δεν πρέπει να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με SPRYCEL.

#### Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση. Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με SPRYCEL. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με το SPRYCEL πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Επιδράσεις ως προς την αύξηση και την ανάπτυξη σε παιδιατρικούς ασθενείς

Σε παιδιατρικές μελέτες του SPRYCEL σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP με αντίσταση/δυσανεξία στο imatinib και σε πρωτοθεραπευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP έπειτα από τουλάχιστον 2 έτη θεραπείας, σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονταν με την αύξηση των οστών και την ανάπτυξη αναφέρθηκαν σε 6 (4,6%) ασθενείς, εκ των οποίων μία περίπτωση ήταν σοβαρή (βαθμού 3 καθυστέρηση της αύξησης). Αυτές οι 6 περιπτώσεις περιελάμβαναν καθυστερημένη σύγκλιση των επιφύσεων, οστεοπενία, καθυστέρηση της αύξησης και γυναικομαστία (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτά τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν στο πλαίσιο χρόνιων νόσων όπως η ΧΜΛ και απαιτούν μακροχρόνια παρακολούθηση.

Σε παιδιατρικές μελέτες του SPRYCEL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ μετά από θεραπεία μέγιστης διάρκειας 2 ετών, σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονταν με την αύξηση των οστών και την ανάπτυξη αναφέρθηκαν σε 1 (0,6%) ασθενή. Επρόκειτο για περιστατικό οστεοπενίας βαθμού 1.

#### Έκδοχα

##### Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,1 mg νατρίου ανά mL πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL. Στη μέγιστη ημερήσια δόση πόσιμου εναιωρήματος των 16 mL, αυτό ισοδυναμεί με 1,7% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

##### Σακχαρόζη

Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL περιέχει περίπου 0,29 g/mL σακχαρόζης μετά την ανασύσταση με νερό. Για τη συνιστώμενη παιδιατρική δοσολογία, το πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL περιέχει 1,17 γραμμάρια σακχαρόζης ανά 40 mg dasatinib και 4,37 γραμμάρια σακχαρόζης ανά 150 mg dasatinib. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σακχαράσης-ισομαλάτσης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Μπορεί να είναι επιβλαβές για τα δόντια.

##### Βενζοϊκό οξύ και εστέρες βενζοϊκού οξέος

Το SPRYCEL περιέχει 0,25 mg βενζοϊκού οξέος ανά mL πόσιμου εναιωρήματος και 0,25 mg βενζοϊκού νατρίου ανά mL πόσιμου εναιωρήματος.

Το βενζοϊκό οξύ/τα άλατα του βενζοϊκού οξέος μπορεί να επαυξήσουν τον ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών) σε νεογέννητα (ηλικίας έως 4 εβδομάδων).

#### Βενζυλική αλκοόλη

Το SPRYCEL περιέχει 0,017 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά mL πόσιμου εναιωρήματος. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Παρακολουθείτε τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών για αναπνευστικά συμπτώματα.

Το SPRYCEL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με dasatinib (βλ. παράγραφο 4.6). Ενημερώστε τις ασθενείς που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυοι σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο από το dasatinib και από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, τα οποία ενδέχεται να συσσωρευτούν με τον καιρό και να προκαλέσουν μεταβολική οξέωση.

Να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς η βενζυλική αλκοόλη ενδέχεται να συσσωρευτεί με τον καιρό και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση.

#### Διοξείδιο του θείου (E220)

Μπορεί να προκαλέσει σπανίως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βρογχόσπασμο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του dasatinib στο πλάσμα

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι το dasatinib είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών που αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, τελιθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) μπορεί να αυξάνει την έκθεση στο dasatinib. Γι' αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν το dasatinib, δεν συνιστάται χορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, η σύνδεση του dasatinib σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96% με βάση πειράματα *in vitro*. Δεν έχουν γίνει μελέτες για την αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης του dasatinib με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που συνδέονται με πρωτεΐνες. Η δυνατότητα αντικατάστασης καθώς και η κλινική της σημασία είναι άγνωστες.

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώνουν τις συγκεντρώσεις του dasatinib στο πλάσμα

Όταν το dasatinib χορηγήθηκε μετά από 8 καθημερινές βραδινές χορηγήσεις 600 mg ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, η AUC του dasatinib μειώθηκε κατά 82%. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δράση του CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό και ως Βότανο St. John's) μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό και να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του dasatinib στο πλάσμα. Συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με dasatinib δεν συνιστάται. Σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται ριφαμπικίνη ή άλλοι επαγωγείς του CYP3A4, πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλότερο δυναμικό επαγωγής του ενζύμου. Επιτρέπεται η ταυτόχρονη χρήση δεξαμεθαζόνης, ενός ασθενούς επαγωγέα του CYP3A4, με dasatinib. Κατά την ταυτόχρονη χρήση δεξαμεθαζόνης προβλέπεται μείωση της AUC του dasatinib κατά 25%, η οποία δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντική.

#### Ανταγωνιστές ισταμίνης-2 και αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Η μακροπρόθεσμη καταστολή της έκκρισης γαστρικών υγρών από τους ανταγωνιστές του H<sub>2</sub> ή τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (π.χ. φαμοτιδίνη και ομεπραζόλη) είναι πιθανό να μειώσουν την έκθεση στο dasatinib. Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση φαμοτιδίνης 10 ώρες πριν από εφάπαξ δόση SPRYCEL μείωσε την έκθεση στο dasatinib κατά 61%. Σε μία μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές, η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 100 mg του SPRYCEL για 22 ώρες μετά από 40 mg δόσης ομεπραζόλης για 4 ημέρες σε σταθερή κατάσταση, μείωσε το AUC του dasatinib κατά 43% και το C<sub>max</sub> του dasatinib κατά 42%. Η χρήση αντιόξινων πρέπει να εξετάζεται στη θέση των ανταγωνιστών του H<sub>2</sub> ή των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το SPRYCEL (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αντιόξινα

Μη κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η διαλυτότητα του dasatinib εξαρτάται από το pH. Σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χρήση αντιόξινων υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου με το SPRYCEL μείωσε την AUC της εφάπαξ δόσης του SPRYCEL κατά 55% και την  $C_{max}$  κατά 58%. Ωστόσο, όταν τα αντιόξινα χορηγήθηκαν 2 ώρες πριν από μία εφάπαξ δόση του SPRYCEL, καμία σχετική μεταβολή στη συγκέντρωση ή την έκθεση του dasatinib δεν παρατηρήθηκε. Συνεπώς, τα αντιόξινα μπορούν να χορηγούνται μέχρι και 2 ώρες πριν από ή 2 ώρες μετά το SPRYCEL (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις πλάσματος μπορεί να μεταβάλλονται από το dasatinib  
Ταυτόχρονη χρήση του dasatinib και ενός υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση του υποστρώματος του CYP3A4. Σε μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές, μία εφάπαξ δόση 100 mg dasatinib αύξησε την AUC και τη  $C_{max}$  της έκθεσης στη σιμβαστατίνη, ένα γνωστό υπόστρωμα του CYP3A4, κατά 20 και 37% αντιστοίχως. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερο μετά από πολλαπλές δόσεις dasatinib. Συνεπώς, τα υποστρώματα του CYP3A4 που είναι γνωστό ότι έχουν περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδύλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβάδους όλυρας [εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη]) πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν dasatinib (βλ. παράγραφο 4.4). Τα *in vitro* δεδομένα δείχνουν ένα πιθανό κίνδυνο αλληλεπίδρασης με υποστρώματα του CYP2C8, όπως οι glitazones.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες και οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### Κύηση

Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο, υπάρχουν υπόνοιες ότι το dasatinib μπορεί να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, και επιβλαβείς φαρμακολογικές επιδράσεις στο έμβρυο όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το SPRYCEL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με dasatinib. Εάν το SPRYCEL χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς/περιορισμένες πληροφορίες για την απέκκριση του dasatinib στο ανθρώπινο ή στο ζωικό γάλα. Φυσικοχημικά και διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα για το σημείο απέκκρισης του dasatinib στο μητρικό γάλα και τον κίνδυνο για το παιδί που θηλάζει δεν μπορούν να αποκλειστούν.

Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SPRYCEL.

Οι γυναίκες που είναι έγκυοι ή θηλάζουν πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL.

### Γονιμότητα

Σε ζωικές μελέτες, η γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με dasatinib (βλ. παράγραφο 5.3). Οι γιατροί και άλλοι πάροχοι φροντίδας της υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τους άνδρες ασθενείς της κατάλληλης ηλικίας σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις που έχει το SPRYCEL στη γονιμότητα και σε αυτές τις συμβουλές μπορεί να περιλαμβάνεται το ενδεχόμενο απόθεσης σπέρματος.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το SPRYCEL έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη ή θαμπή όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με dasatinib. Γι' αυτό πρέπει να συνιστάται προσοχή όταν οδηγούν αυτοκίνητο ή χειρίζονται μηχανήματα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Τα στοιχεία που παρατίθενται κατωτέρω αντανakλούν την έκθεση στο SPRYCEL ως μονοθεραπεία σε όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν σε κλινικές μελέτες (N=2.900), συμπεριλαμβανομένων 324 ενήλικων ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, 2.388 ενήλικων ασθενών με χρόνιας ή προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ που είχαν αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib και 188 παιδιατρικών ασθενών.

Σε 2.712 ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ, προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 19,2 μήνες (εύρος 0 έως 93,2 μήνες). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν περίπου 60 μήνες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας σε 1.618 ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ ήταν 29 μήνες (εύρος 0 έως 92,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας σε 1.094 ενήλικους ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ ήταν 6,2 μήνες (εύρος 0 έως 93,2 μήνες). Στους 188 ασθενείς σε παιδιατρικές μελέτες, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 26,3 μήνες (εύρος 0 έως 99,6 μήνες). Στο υποσύνολο 130 παιδιατρικών ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν SPRYCEL, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 42,3 μήνες (εύρος 0,1 έως 99,6 μήνες).

Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβε SPRYCEL παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάποια χρονική στιγμή. Στο συνολικό πληθυσμό των 2.712 ενήλικων συμμετεχόντων που έλαβαν SPRYCEL, οι 520 (19%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του SPRYCEL στον παιδιατρικό πληθυσμό με Ph+ ΧΜΛ-CP ήταν παρόμοιο με το προφίλ στον ενήλικο πληθυσμό, ανεξάρτητα από το σκεύασμα, με εξαίρεση την απουσία αναφορών για περικαρδιακή συλλογή, υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονικό οίδημα ή πνευμονική υπέρταση στον παιδιατρικό πληθυσμό. Από τους 130 παιδιατρικούς συμμετέχοντες με ΧΜΛ-CP που έλαβαν SPRYCEL, 2 (1,5%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

##### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, εξαιρουμένων των μη φυσιολογικών εργαστηριακών εξετάσεων, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με SPRYCEL το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (Πίνακας 5). Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες εμφάνισης ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μετά την κυκλοφορία).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### **Πίνακας 5: Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα**

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
<i>Πολύ συχνές</i>	λοιμώξη (περιλαμβανομένων βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής, μη εξειδικευμένης)
<i>Συχνές</i>	πνευμονία (περιλαμβανομένης βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής), λοιμώξη/φλεγμονή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοιμώξη από ιό του έρπητα (συμπεριλαμβανομένου του κυτταρομεγαλοϊού-CMV), λοιμώξη



	εντεροκολίτιδας, σηψαιμία (περιλαμβανομένων μη συχνών περιπτώσεων με θανατηφόρες εκβάσεις)
<i>Μη γνωστές</i>	επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
<i>Πολύ συχνές</i>	μυελοκαταστολή (περιλαμβανομένης αναιμίας, ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας)
<i>Συχνές</i>	εμπύρετη ουδετεροπενία
<i>Όχι συχνές</i>	λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία
<i>Σπάνιες</i>	αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
<i>Όχι συχνές</i>	υπερευαισθησία (περιλαμβανομένου οξώδους ερυθήματος)
<i>Σπάνιες</i>	αναφυλακτικό σοκ
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
<i>Όχι συχνές</i>	υποθυρεοειδισμός
<i>Σπάνιες</i>	υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
<i>Συχνές</i>	διαταραχή όρεξης <sup>α</sup> , υπερουριχαιμία
<i>Όχι συχνές</i>	σύνδρομο λύσης όγκου, αφυδάτωση, υπολευκωματιναιμία, υπερχοληστερολαιμία
<i>Σπάνιες</i>	σακχαρώδης διαβήτης
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
<i>Συχνές</i>	κατάθλιψη, αϋπνία
<i>Όχι συχνές</i>	άγχος, συγχυτική κατάσταση, ασταθές συναίσθημα, γενετήσια ορμή μειωμένη
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
<i>Πολύ συχνές</i>	κεφαλαλγία
<i>Συχνές</i>	νευροπάθεια (περιλαμβανομένης της περιφερικής νευροπάθειας), ζάλη, δυσγευσία, υπνηλία
<i>Όχι συχνές</i>	αιμορραγία του ΚΝΣ <sup>β</sup> , συγκοπή, τρόμος, αμνησία, διαταραχή ισορροπίας
<i>Σπάνιες</i>	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, σπασμός, οπτική νευρίτιδα, παράλυση 7ου κρανιακού νεύρου, άνοια, αταξία
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
<i>Συχνές</i>	οπτική διαταραχή (περιλαμβανομένης οπτικής διαταραχής, θαμπής όρασης και μειωμένης οπτικής οξύτητας), ξηροφθαλμία
<i>Όχι συχνές</i>	οπτική δυσλειτουργία, επιπεφυκίτιδα, φωτοφοβία, αυξημένη δακρύρροια
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
<i>Συχνές</i>	εμβοές
<i>Όχι συχνές</i>	απώλεια ακοής, ίλιγγος
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
<i>Συχνές</i>	συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/καρδιακή δυσλειτουργία <sup>γ</sup> , περικαρδιακή συλλογή <sup>*</sup> , αρρυθμία (περιλαμβανομένης ταχυκαρδίας), αίσθημα παλμών
<i>Όχι συχνές</i>	έμφραγμα του μυοκαρδίου (περιλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης) <sup>*</sup> , ηλεκτροκαρδιογράφημα με διάστημα QT παρατεταμένο <sup>*</sup> , περικαρδίτιδα, κοιλιακή αρρυθμία (περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας), στηθάγχη, καρδιομεγαλία, ηλεκτροκαρδιογράφημα με μη φυσιολογικό κύμα T, αυξημένη τροπονίνη
<i>Σπάνιες</i>	πνευμονική καρδία, μυοκαρδίτιδα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καρδιακή ανακοπή, ηλεκτροκαρδιογράφημα με παράταση του διαστήματος PR, στεφανιαία νόσος, πλευροπερικαρδίτιδα
<i>Μη γνωστές</i>	κολπική μαρμαρυγή/κολπικός πτερυγισμός
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
<i>Πολύ συχνές</i>	αιμορραγία <sup>δ</sup>
<i>Συχνές</i>	υπέρταση, έξαψη
<i>Όχι συχνές</i>	υπόταση, θρομβοφλεβίτιδα, θρόμβωση
<i>Σπάνιες</i>	εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εμβολή, δικτυωτή πελλίωση
<i>Μη γνωστές</i>	θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
<i>Πολύ συχνές</i>	υπεζωκοτική συλλογή <sup>*</sup> , δύσπνοια

Συχνές	πνευμονικό οίδημα*, πνευμονική υπέρταση*, διήθηση πνεύμονα, πνευμονίτιδα, βήχας
Όχι συχνές	πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, βρογχόσπασμος, άσθμα
Σπάνιες	πνευμονική εμβολή, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
Μη γνωστές	διάμεση πνευμονοπάθεια
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος
Συχνές	αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα*, κολίτιδα (περιλαμβανομένης ουδετεροπενικής κολίτιδας), γαστρίτιδα, φλεγμονή βλεννογόνου (περιλαμβανομένων βλεννογονίτιδας/στοματίτιδας), δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, δυσκοιλιότητα, διαταραχή των μαλακών μορίων του στόματος
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα (περιλαμβανομένης οξείας παγκρεατίτιδας), έλκος ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης*, ραγάδα του πρωκτού, δυσφαγία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
Σπάνιες	γαστροεντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών, ειλεός, συρίγγιο του πρωκτού
Μη γνωστές	θανατηφόρα αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα*
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές	ηπατίτιδα, χολοκυστίτιδα, χολόσταση
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές	δερματικό εξάνθημα <sup>ε</sup>
Συχνές	αλωπεκία, δερματίτιδα (περιλαμβανομένου εκζέματος), κνησμός, ακμή, ξηροδερμία, κνίδωση, υπεριδρωσία
Όχι συχνές	ουδετεροφιλική δερμάτωση, φωτοευαισθησία, διαταραχή της μελάγχρωσης, υποδερματίτιδα, έλκος δέρματος, πομφολυγώδεις καταστάσεις, διαταραχή όνυχα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, διαταραχή τριχώματος
Σπάνιες	λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, ίνωση δέρματος
Μη γνωστές	σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>στ</sup>
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος <sup>ς</sup>
Συχνές	αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυϊκός σπασμός
Όχι συχνές	ραβδομύλυση, οστεονέκρωση, φλεγμονή των μυών, τενοντίτιδα, αρθρίτιδα
Σπάνιες	καθυστερημένη σύγκλιση επιφύσεων, <sup>η</sup> καθυστέρηση της αύξησης <sup>η</sup>
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές	νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας), συχνουρία, πρωτεϊνουρία
Μη γνωστές	νεφρωσικό σύνδρομο
<b>Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου</b>	
Σπάνιες	αποβολή
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Όχι συχνές	γυναικομαστία, διαταραχές εμμήνου ρύσης
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	περιφερικό οίδημα, <sup>θ</sup> κόπωση, πυρεξία, οίδημα προσώπου <sup>θ</sup>
Συχνές	εξασθένιση, άλγος, θωρακικό άλγος, γενικευμένο οίδημα* <sup>ια</sup> , ρίγη
Όχι συχνές	αίσθημα κακουχίας, άλλο επιπολής οίδημα <sup>ιβ</sup>
Σπάνιες	διαταραχή βιάδισης
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές	σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές	κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Συχνές	μώλωπας

<sup>α</sup> Περιλαμβάνει μειωμένη όρεξη, πρόιμο κορεσμό, αυξημένη όρεξη.

<sup>β</sup> Περιλαμβάνει αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος, εγκεφαλικό αιμάτωμα, εγκεφαλική αιμορραγία, επισκληρίδιο αιμάτωμα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπαραχνοειδή αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα και υποσκληρίδια αιμορραγία.

<sup>γ</sup> Περιλαμβάνει αυξημένο νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου, κοιλιακή δυσλειτουργία, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, συμφορητική καρδιομυοπάθεια, διαστολική δυσλειτουργία,

κλάσμα εξώθησης μειωμένο και κοιλιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και υποκινησία του κοιλιακού τοιχώματος.

- <sup>δ</sup> Δεν περιλαμβάνει αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και αιμορραγία του ΚΝΣ. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται υπό την κατηγορία οργανικού συστήματος διαταραχές του γαστρεντερικού και την κατηγορία οργανικού συστήματος διαταραχές του νευρικού συστήματος, αντίστοιχα.
- <sup>ε</sup> Περιλαμβάνει φαρμακευτικό εξάνθημα, ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, ερύθρωση, αποφολιδωτικό εξάνθημα, γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα γεννητικών οργάνων, κεγχροειδές ερύθρσασμα, κεγχροειδή ακμή, κεγχροειδή αδενίτιδα, φλυκταινώδη ψωρίαση, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα θυλακιδώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα φυσαλιδώδες, αποφολιδωση δέρματος, ερεθισμός δέρματος, τοξικό εξάνθημα δέρματος, κνίδωση φλυκταινώδη και αγγειτιδικό εξάνθημα.
- <sup>στ</sup> Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson. Δεν θα μπορούσε να εκτιμηθεί εάν αυτές οι βλεννογονοδερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είχαν άμεση σχέση με το SPRYCEL ή με συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν.
- <sup>ζ</sup> Μυοσκελετικός πόνος που αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας
- <sup>η</sup> Η συχνότητα αναφέρθηκε ως συχνή σε παιδιατρικές μελέτες.
- <sup>θ</sup> Οίδημα λόγω βαρύτητας, εντοπισμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα.
- <sup>ια</sup> Οίδημα του επιπεφυκότα, οίδημα του οφθαλμού, διόγκωση του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, οίδημα προσώπου, οίδημα χειλέων, οίδημα της ωχράς κηλίδας, οίδημα του στόματος, οίδημα του κόγχου, περικογχικό οίδημα, διόγκωση προσώπου.
- <sup>ιβ</sup> Υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα του γαστρεντερικού σωλήνα, γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα, οίδημα λόγω καρδιοπάθειας, περινεφρική συλλογή, οίδημα μετά από θεραπευτικό χειρισμό, σπλαγγικό οίδημα.
- <sup>ικ</sup> Διόγκωση γεννητικών οργάνων, οίδημα στη θέση τομής, οίδημα γεννητικών οργάνων, οίδημα πέους, διόγκωση πέους, οίδημα οσχέου, διόγκωση δέρματος, διόγκωση όρχεων, αιδοιοκολπική διόγκωση.
- \* Για επιπλέον λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο "Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών"

### Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με SPRYCEL σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η εμφάνιση τους είναι πιο πρόωμη και πιο συχνή σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ από αυτή σε χρόνιας φάσης ΧΜΛ (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αιμορραγία

Σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες αιμορραγιών, που κυμαίνονται από πετέχειες και επίσταξη έως γαστρεντερική αιμορραγία και αιμορραγία του ΚΝΣ, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν SPRYCEL (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατακράτηση υγρών

Διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπεζωκοτική συλλογή, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα και περικαρδιακή συλλογή με ή χωρίς επιπολής οίδημα μπορούν συνολικά να περιγραφούν ως «κατακράτηση υγρών». Στην μελέτη με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, οι σχετιζόμενες με το dasatinib ανεπιθύμητες ενέργειες κατακράτησης υγρών περιελάμβαναν υπεζωκοτική συλλογή (28%), επιπολής οίδημα (14%), πνευμονική υπέρταση (5%), γενικευμένο οίδημα (4%) και περικαρδιακή συλλογή (4%). Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια /καρδιακή δυσλειτουργία και πνευμονικό οίδημα αναφέρθηκαν σε ποσοστό < 2% των ασθενών.

Το αθροιστικό ποσοστό των σχετιζόμενων με το dasatinib συμβαμάτων υπεζωκοτικής συλλογής (όλων των βαθμών) με την πάροδο του χρόνου ήταν 10% στους 12 μήνες, 14% στους 24 μήνες, 19% στους 36 μήνες, 24% στους 48 μήνες και 28% στους 60 μήνες. Συνολικά 46 ασθενείς που έλαβαν dasatinib εμφάνισαν υποτροπιάζοντα συμβάματα υπεζωκοτικής συλλογής. Δεκαεπτά ασθενείς εμφάνισαν 2 ξεχωριστές ανεπιθύμητες ενέργειες, 6 ασθενείς εμφάνισαν 3 ανεπιθύμητες ενέργειες, 18 ασθενείς εμφάνισαν 4 έως 8 ανεπιθύμητες ενέργειες και 5 ασθενείς εμφάνισαν > 8 συμβάματα υπεζωκοτικής συλλογής.

Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με το dasatinib σύμβαμα υπεζωκοτικής συλλογής 1ου ή 2ου βαθμού ήταν 114 εβδομάδες (εύρος: 4 έως 299 εβδομάδες). Λιγότεροι από το 10% των ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή εμφάνισαν σοβαρή (3ου ή 4ου βαθμού) σχετιζόμενη με το dasatinib υπεζωκοτική συλλογή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση σχετιζόμενου με το dasatinib συμβαματος υπεζωκοτικής συλλογής βαθμού  $\geq 3$  ήταν 175 εβδομάδες (εύρος: 114 έως 274 εβδομάδες). Η διάμεση διάρκεια της σχετιζόμενης με το dasatinib υπεζωκοτικής συλλογής (όλων των βαθμών) ήταν 283 ημέρες (~40 εβδομάδες).

Η υπεζωκοτική συλλογή συνήθως ήταν αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε με προσωρινή διακοπή της θεραπείας με SPRYCEL και χρήση διουρητικών ή άλλων κατάλληλων μέτρων υποστηρικτικής φροντίδας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν dasatinib και εμφάνισαν σχετιζόμενη με το φάρμακο υπεζωκοτική συλλογή (n=73), στους 45 (62%) έγινε προσωρινή διακοπή της χορήγησης και στους 30 (41%) μείωση της δόσης. Επιπλέον, οι 34 (47%) έλαβαν διουρητικά, οι 23 (32%) έλαβαν κορτικοστεροειδή και οι 20 (27%) έλαβαν κορτικοστεροειδή μαζί με διουρητικά. Εννέα (12%) ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπευτική παρακέντηση θώρακος.

Το έξι τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν dasatinib διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας σχετιζόμενης με το φάρμακο υπεζωκοτικής συλλογής.

Η υπεζωκοτική συλλογή δεν επηρέασε την ικανότητα των ασθενών να επιτύχουν ανταπόκριση. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν dasatinib και εμφάνισαν υπεζωκοτική συλλογή, το 96% πέτυχαν cCCyR, το 82% πέτυχαν MMR και το 50% πέτυχαν MR4.5 παρά τις προσωρινές διακοπές της χορήγησης ή τις αναπροσαρμογές της δόσης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και προχωρημένης φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

#### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Έχει αναφερθεί ΠΑΥ (προ-τριχοειδής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση επιβεβαιωμένη με καθετηριασμό δεξιάς καρδιάς) σε σχέση με τη έκθεση σε dasatinib. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αναφέρθηκε ΠΑΥ μετά την έναρξη της θεραπείας με dasatinib, συμπεριλαμβανομένης θεραπείας μετά από περισσότερο από ένα χρόνο. Ασθενείς στους οποίους αναφέρθηκε ΠΑΥ κατά τη θεραπεία με dasatinib συχνά ελάμβαναν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ή είχαν συννοσηρότητες επιπροσθέτως της υποκείμενης κακοήθειας. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στις αιμοδυναμικές και κλινικές παραμέτρους σε ασθενείς με ΠΑΥ μετά τη διακοπή της θεραπείας με dasatinib.

#### Παράταση του διαστήματος QT

Στην μελέτη Φάσης III με ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, ένας ασθενής (< 1%) από τους ασθενείς που έλαβαν SPRYCEL είχε QTcF > 500 msec μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν αναφέρθηκαν επιπρόσθετοι ασθενείς να έχουν QTcF > 500 msec μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών.

Σε 5 κλινικές μελέτες Φάσης II σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib, ελήφθησαν επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία και αξιολογήθηκαν κεντρικά για 865 ασθενείς που έλαβαν SPRYCEL 70 mg δύο φορές ημερησίως. Το διάστημα QT διορθώθηκε ως προς την καρδιακή συχνότητα με τη μέθοδο του Fridericia. Σε όλα τα σημεία μετά τη δόση στην ημέρα 8, οι διάμεσες μεταβολές από την έναρξη στο διάστημα QTcF ήταν 4-6 msec, με σχετικό άνω διάστημα εμπιστοσύνης 95%, < 7 msec. Από τους 2.182 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib, που έλαβαν SPRYCEL σε κλινικές μελέτες, οι 15 (1%) είχαν ως ανεπιθύμητη ενέργεια παράταση του QTc. Είκοσι ένας ασθενείς (1%) παρουσίασαν QTcF > 500 msec (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή ιστορικό καρδιακής νόσου, θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για σημάδια ή συμπτώματα σχετιζόμενα με καρδιακή δυσλειτουργία και θα πρέπει να αξιολογούνται και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib (μέση διάρκεια θεραπείας 30 μηνών), η συχνότητα εμφάνισης υπεζωκοτικής συλλογής και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας/καρδιακής δυσλειτουργίας, ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν 100 mg SPRYCEL μία φορά ημερησίως, σε σχέση με εκείνους που έλαβαν 70 mg SPRYCEL δύο φορές ημερησίως. Μυελοκαταστολή αναφέρθηκε επίσης λιγότερο συχνά στην ομάδα θεραπείας των 100 mg μία φορά

ημερησίως (βλ. κάτωθι Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας στην ομάδα των 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν 37 μήνες (εύρος 1-91 μήνες). Τα αθροιστικά ποσοστά επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως παρουσιάζονται στον Πίνακα 6α.

**Πίνακας 6α: Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μία φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης (ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και δυσανεξία ή αντίσταση στο imatinib)<sup>α</sup>**

	Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών		Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών		Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 7 ετών	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
<b>Προτιμώμενος όρος</b>	Ποσοστό (%) ασθενών					
<b>Διάρροια</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Κατακράτηση υγρών</b>	34	4	42	6	48	7
Επιπολής οίδημα	18	0	21	0	22	0
Υπεζωκοτική συλλογή	18	2	24	4	28	5
Γενικευμένο οίδημα	3	0	4	0	4	0
Περικαρδιακή συλλογή	2	1	2	1	3	1
Πνευμονική υπέρταση	0	0	0	0	2	1
<b>Αιμορραγία</b>	11	1	11	1	12	1
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	2	1	2	1	2	1

<sup>α</sup> Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν για τον πληθυσμό με συνιστώμενη δόση έναρξης τα 100 mg μία φορά ημερησίως (n=165)

Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε ασθενείς με προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και Rh+ ΟΛΛ, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 14 μήνες για ταχέως εξελισσόμενη φάσης ΧΜΛ, 3 μήνες για μυελογενή βλαστική ΧΜΛ, 4 μήνες για λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ και 3 μήνες για Rh+ ΟΛΛ. Στον Πίνακα 6β παρουσιάζονται επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 140 mg μία φορά ημερησίως. Επιπλέον, μελετήθηκε και το δοσολογικό σχήμα των 70 mg δύο φορές ημερησίως. Το δοσολογικό σχήμα των 140 mg μία φορά ημερησίως επέδειξε συγκρίσιμο προφίλ αποτελεσματικότητας με το δοσολογικό σχήμα των 70 mg δύο φορές ημερησίως, αλλά πιο ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας.

**Πίνακας 6β: Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης: Προχωρημένης φάσης ΧΜΛ και Ρh+ ΟΛΛ<sup>α</sup>**

140 mg μία φορά ημερησίως n = 304		
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
Προτιμώμενος όρος	Ποσοστό (%) ασθενών	
<b>Διάρροια</b>	28	3
<b>Κατακράτηση υγρών</b>	33	7
Επιπολής οίδημα	15	< 1
Υπεζωκοτική συλλογή	20	6
Γενικευμένο οίδημα	2	0
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια /καρδιακή δυσλειτουργία <sup>β</sup>	1	0
Περικαρδιακή συλλογή	2	1
Πνευμονικό οίδημα	1	1
<b>Αιμορραγία</b>	23	8
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	8	6

<sup>α</sup> Αποτελέσματα από τη Φάση 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν για τον πληθυσμό με συνιστώμενη δόση έναρξης τα 140 mg μία φορά ημερησίως (n=304) στα 2 έτη τελικής παρακολούθησης της μελέτης.

<sup>β</sup> Περιλαμβάνει κοιλιακή δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, συμφορητική καρδιομυοπάθεια, διαστολική δυσλειτουργία, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και κοιλιακή ανεπάρκεια.

Επιπλέον, υπήρχαν δύο μελέτες σε συνολικά 161 παιδιατρικούς ασθενείς με Ρh+ ΟΛΛ, στις οποίες το SPRYCEL χορηγήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Στην κεντρική μελέτη, 106 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν SPRYCEL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος. Σε μία υποστηρικτική μελέτη, από τους 55 παιδιατρικούς ασθενείς, 35 έλαβαν SPRYCEL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο μη συνεχούς δοσολογικού σχήματος (δύο εβδομάδες υπό θεραπεία και εν συνεχεία μία ή δύο εβδομάδες χωρίς θεραπεία) και 20 έλαβαν SPRYCEL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος. Μεταξύ των 126 παιδιατρικών ασθενών με Ρh+ ΟΛΛ που αντιμετωπίστηκαν με SPRYCEL στο πλαίσιο συνεχούς δοσολογικού σχήματος, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 23,6 μήνες (εύρος 1,4 έως 33 μήνες).

Από τους 126 παιδιατρικούς ασθενείς με Ρh+ ΟΛΛ υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα, 2 (1,6%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις δύο παιδιατρικές μελέτες με συχνότητα  $\geq 10\%$  σε ασθενείς υπό συνεχές δοσολογικό σχήμα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Επισημαίνεται ότι υπεζωκοτική συλλογή αναφέρθηκε σε 7 (5,6%) ασθενείς σε αυτήν την ομάδα και, ως εκ τούτου, δεν συμπεριλαμβάνεται στον πίνακα.

**Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε  $\geq 10\%$  των παιδιατρικών ασθενών με Ph+ ΟΑΛ που αντιμετωπίστηκαν με SPRYCEL με συνεχές δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (N=126)<sup>a</sup>**

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ποσοστό (%) ασθενών	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3/4
εμπύρετη ουδετεροπενία	27,0	26,2
Ναυτία	20,6	5,6
Έμετος	20,6	4,8
Κοιλιακό άλγος	14,3	3,2
Διάρροια	12,7	4,8
Πυρεξία	12,7	5,6
Κεφαλαλγία	11,1	4,8
Μειωμένη όρεξη	10,3	4,8
Κόπωση	10,3	0

<sup>a</sup> Στην κεντρική μελέτη, από το σύνολο των 106 ασθενών, 24 ασθενείς έλαβαν την κόνη για πόσιμο εναιώρημα τουλάχιστον μία φορά, ενώ 8 από αυτούς έλαβαν αποκλειστικά το σκεύασμα της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα.

#### Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

##### Αιματολογία

Στη μελέτη Φάσης III προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ, οι ακόλουθες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις 3ου και 4ου βαθμού αναφέρθηκαν μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών σε ασθενείς που έλαβαν SPRYCEL: ουδετεροπενία (21%), θρομβοπενία (19%), και αναιμία (10%). Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, τα αθροιστικά ποσοστά της ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας ήταν 29%, 22% και 13% αντίστοιχα.

Στους ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ που έλαβαν SPRYCEL, που εμφάνισαν μυελοκαταστολή 3ου ή 4ου βαθμού, η ανάρρωση γενικά συνέβη μετά από σύντομες διακοπές στη δόση και/ή μειώσεις και μόνιμη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 1,6% των ασθενών μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών. Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, το αθροιστικό ποσοστό της οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω μυελοκαταστολής 3ου ή 4ου βαθμού ήταν 2,3%.

Σε ασθενείς με ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib, οι κυτταροπενίες (θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία) ήταν ένα σταθερό εύρημα. Ωστόσο, η παρουσία κυτταροπενιών εξαρτιόταν καθαρά από το στάδιο της ασθένειας. Η συχνότητα των μη φυσιολογικών αιματολογικών τιμών 3ου και 4ου βαθμού παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8: Αιματολογικές εργαστηριακές μη φυσιολογικές τιμές βαθμών CTC 3/4 σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib<sup>a</sup>**

	Χρόνια φάση (n= 165) <sup>b</sup>	Ταχέως εξελισσόμενη φάση (n= 157) <sup>γ</sup>	Μυελογενής βλαστική φάση (n= 74) <sup>γ</sup>	Λεμφοειδής βλαστική φάση και Ph+ ΟΛΛ (n= 168) <sup>γ</sup>
	Ποσοστό (%) ασθενών			
<b>Αιματολογικές παράμετροι</b>				
Ουδετεροπενία	36	58	77	76
Θρομβοπενία	23	63	78	74
Αναιμία	13	47	74	44

<sup>a</sup> Αποτελέσματα από τη Φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης που αναφέρθηκαν στο τέλος της διετούς περιόδου παρακολούθησης της μελέτης.

<sup>b</sup> Αποτελέσματα από τη μελέτη CA180-034 για την ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

<sup>γ</sup> Αποτελέσματα από τη μελέτη CA180-035 για την ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 140 mg μία φορά ημερησίως.

Βαθμοί CTC: ουδετεροπενία (Βαθμός 3  $\geq 0.5 - < 1,0 \times 10^9/l$ , Βαθμός 4  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), θρομβοπενία (Βαθμός 3  $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$ , Βαθμός 4  $< 25 \times 10^9/l$ ), αναιμία (αιμοσφαιρίνη Βαθμός 3  $\geq 65 - < 80$  g/l, Βαθμός 4  $< 65$  g/l).

Το άθροισμα των βαθμού 3ου ή 4ου κυτταροπενιών σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν παρόμοια στα 2 και 5 έτη περιλαμβάνοντας: ουδετεροπενία (35% έναντι 36%), θρομβοπενία (23% έναντι 24%) και αναιμία (13% έναντι 13%).

Σε ασθενείς που παρουσίασαν μυελοκαταστολή 3ου ή 4ου βαθμού, η ανάρρωση ήρθε γενικά μετά από σύντομες διακοπές στη δόση και/ή μειώσεις και μόνιμη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 5% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία χωρίς περαιτέρω ένδειξη μυελοκαταστολής.

#### Βιοχημικές παράμετροι

Στην μελέτη προσφάτως διαγνωσθείσας χρόνιας φάσης ΧΜΛ, υποφωσφοραιμία 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών που έλαβαν SPRYCEL και αυξήσεις 3ου ή 4ου βαθμού των τρανσαμινασών, κρεατινίνης και της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο  $\leq 1\%$  των ασθενών μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών. Μετά από μία ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών το αθροιστικό ποσοστό της υποφωσφοραιμίας 3ου ή 4ου βαθμού ήταν 7%, των αυξήσεων 3ου ή 4ου βαθμού της κρεατινίνης και της χολερυθρίνης ήταν 1% και των αυξήσεων 3ου ή 4ου βαθμού των τρανσαμινασών παρέμεινε στο 1%. Δεν υπήρχε διακοπή της θεραπείας με SPRYCEL λόγω αυτών των βιοχημικών εργαστηριακών παραμέτρων.

#### Διетής παρακολούθηση

Αυξήσεις 3ου ή 4ου βαθμού των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 1% των ασθενών σε χρόνια φάση ΧΜΛ (με αντίσταση ή δυσανεξία σε imatinib), αλλά οι αυξήσεις αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα στο 1 έως 7% των ασθενών σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ. Αντιμετωπίστηκε συνήθως με μείωση ή διακοπή της δόσης. Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης σε χρόνια φάση ΧΜΛ, αυξήσεις τρανσαμινασών ή χολερυθρίνης 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν σε  $\leq 1\%$  των ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ, με παρόμοια χαμηλή συχνότητα στις τέσσερις ομάδες θεραπείας. Στη μελέτη Φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης στην προχωρημένη φάση ΧΜΛ και στην Ph+ ΟΛΛ, αυξήσεις βαθμού 3ου ή 4ου των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 1% έως 5% των ασθενών σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Περίπου 5% από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε SPRYCEL που είχαν φυσιολογικά επίπεδα κατά την έναρξη παρουσίασαν παροδική υπασβεστιαμία βαθμού 3 ή 4 σε κάποια χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Σε γενικές γραμμές, δεν υπήρχε καμία συσχέτιση του μειωμένου ασβεστίου με κλινικά συμπτώματα. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν υπασβεστιαμία 3ου ή 4ου βαθμού συχνά ανέρρωσαν με από του στόματος συμπληρώματα ασβεστίου. Υπασβεστιαμία, υποκαλιαιμία και υποφωσφοραιμία 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν σε ασθενείς όλων των φάσεων ΧΜΛ, όμως αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με μυελογενούς ή λεμφοειδούς βλαστικής φάσης



ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ. Αυξήσεις της κρεατινίνης 3ου ή 4ου βαθμού αναφέρθηκαν σε < 1% των ασθενών σε χρόνια φάση ΧΜΛ και αναφέρθηκαν με αυξημένη συχνότητα σε 1 έως 4% των ασθενών σε προχωρημένης φάσης ΧΜΛ.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας του SPRYCEL χορηγούμενο ως μονοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ-CP ήταν συγκρίσιμο με το προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες.

Το προφίλ ασφάλειας του SPRYCEL ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PH+ ΟΛΛ ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του SPRYCEL σε ενήλικες και τις αναμενόμενες επιδράσεις της χημειοθεραπείας, με εξαίρεση το χαμηλότερο ποσοστό υπεζωκοτικής συλλογής σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Στις παιδιατρικές μελέτες ΧΜΛ, τα ποσοστά μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών ήταν συνεπή προς το γνωστό προφίλ εργαστηριακών παραμέτρων στους ενήλικες.

Στις παιδιατρικές μελέτες της ΟΛΛ, τα ποσοστά μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών ήταν συνεπή προς το γνωστό προφίλ εργαστηριακών παραμέτρων στους ενήλικες, εντός του πλαισίου ενός ασθενούς με οξεία λευχαιμία που λαμβάνει βασικό σχήμα χημειοθεραπείας.

#### Ειδικό πληθυσμοί

Ενώ το προφίλ ασφάλειας του SPRYCEL στους ηλικιωμένους ήταν παρόμοιο με εκείνο του νεότερου πληθυσμού, οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσουν συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, υπεζωκοτική συλλογή, δύσπνοια, βήχα, αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και διαταραχή της όρεξης καθώς επίσης και λιγότερο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάταση της κοιλίας, ζάλη, περικαρδιακή συλλογή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και μείωση του σωματικού βάρους και πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία με υπερδοσολογία του SPRYCEL στις κλινικές μελέτες περιορίζεται σε μεμονωμένα περιστατικά. Η υψηλότερη υπερδοσολογία 280 mg ημερησίως επί μία εβδομάδα αναφέρθηκε σε δύο ασθενείς, που εμφάνισαν και οι δύο σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Επειδή το dasatinib συσχετίζεται με μυελοκαταστολή 3ου ή 4ου βαθμού (βλ. παράγραφο 4.4), οι ασθενείς που λαμβάνουν δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εκδήλωση μυελοκαταστολής και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κίνησης, κωδικός ATC: L01XE06

#### Φαρμακοδυναμική

Το dasatinib παρεμποδίζει τη δράση της κινάσης BCR-ABL και των κινασών της οικογένειας SRC μαζί με έναν αριθμό άλλων επιλεγμένων ογκογενετικών κινασών περιλαμβανομένης της c-KIT,

κινάσες υποδοχείς της εφρίνης (EPH), και υποδοχείς της PDGFβ. Το dasatinib είναι ένα ισχυρός υπονανομοριακός αναστολέας της κινάσης BCR-ABL με δραστηριότητα σε συγκέντρωση 0,6-0,8 nM. Ενώνεται με αμφοτέρους την ενεργό και την ανενεργό διαμόρφωση του ενζύμου BCR-ABL.

#### Μηχανισμός δράσης

*In vitro*, το dasatinib είναι δραστικό σε λευχαιμικές κυτταρικές γραμμές που αντιπροσωπεύουν ποικιλίες ευαίσθητες στο imatinib και ανθεκτικές στη νόσο. Αυτές οι μη κλινικές μελέτες δείχνουν ότι το dasatinib μπορεί να ξεπεράσει την αντίσταση στο imatinib που προέρχεται από την υπερέκφραση του BCR-ABL, τις μεταλλάξεις της περιοχής της κινάσης του BCR-ABL, την ενεργοποίηση εναλλακτικών οδών σήμανσης που εμπλέκουν την οικογένεια κινασών του SRC (LYN, HCK), και την υπερέκφραση της γονιδιακής αντίστασης σε πολλές ουσίες. Επιπλέον, το dasatinib αναστέλλει την οικογένεια των κινασών του SRC σε υπονανομοριακή συγκέντρωση.

*In vivo*, σε ξεχωριστά πειράματα με χρήση μοντέλων ποντικών για την ΧΜΛ, το dasatinib παρεμπόδιζε την εξέλιξη της χρόνιας ΧΜΛ σε βλαστική φάση και επιμήκυνε την επιβίωση των ποντικών που έφεραν γραμμές κυττάρων από ασθενείς με ΧΜΛ που αναπτύχθηκαν σε διάφορα μέρη, περιλαμβανομένου και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στη μελέτη Φάσης I, παρατηρήθηκαν αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις σε όλες τις φάσεις της ΧΜΛ και στην Ph+ ΟΛΛ στους πρώτους 84 ασθενείς που χορηγήθηκε και παρακολούθηθηκαν για μέχρι και 27 μήνες. Οι ανταποκρίσεις διατηρούνταν σε όλες τις φάσεις της ΧΜΛ και της Ph+ ΟΛΛ.

Διεξήχθησαν τέσσερις κλινικές μελέτες ενός βραχίονα, μη ελεγχόμενες, ανοικτές, Φάσης II για να ορισθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dasatinib σε ασθενείς με ΧΜΛ σε φάση χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη ή μυελογενούς βλαστικής φάσης, που ήταν είτε ανθεκτικοί ή με δυσανεξία στο imatinib. Μία τυχαιοποιημένη μη συγκριτική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς χρόνιας φάσης που απέτυχαν στην αρχική θεραπεία με 400 ή 600 mg imatinib. Η δόση έναρξης dasatinib ήταν 70 mg dasatinib δύο φορές ημερησίως. Μεταβολές της δόσης επετράπησαν για τη βελτίωση της δράσης ή την αντιμετώπιση της τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Διεξήχθησαν δύο τυχαιοποιημένες ανοικτές μελέτες Φάσης III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του dasatinib χορηγουμένου μία φορά ημερησίως, σε σύγκριση με dasatinib χορηγουμένου δύο φορές ημερησίως. Επιπλέον διεξήχθη μία ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη Φάσης III σε ενήλικες ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνια φάσης ΧΜΛ.

Η αποτελεσματικότητα του dasatinib βασίζεται σε αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης.

Η διάρκεια της ανταπόκρισης και τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης παρέχουν επιπλέον αποδείξεις του κλινικού οφέλους του dasatinib.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 2.712 ασθενείς σε κλινικές μελέτες: από αυτούς το 23% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών και το 5% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών.

#### Χρόνιας φάσης ΧΜΛ - Προσφάτως διαγνωσθείσα

Μία διεθνής ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη Φάσης III διεξήχθη σε ενήλικες ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε το SPRYCEL 100 mg μία φορά ημερησίως ή imatinib 400 mg μία φορά ημερησίως. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό επιβεβαιωμένης ολόκληρης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (cCCyR) σε 12 μήνες. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν το χρόνο σε cCCyR (μέτρηση της αντοχής της ανταπόκρισης), το χρόνο μέχρι την cCCyR, ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR), τον χρόνο μέχρι το MMR, επιβίωση χωρίς επιδείνωση (PFS) και την συνολική επιβίωση (OS). Άλλα σχετικά δεδομένα αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν CCyR και συνολικά ποσοστά μοριακής ανταπόκρισης (CMR). Η μελέτη συνεχίζεται.

Συνολικά 519 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα θεραπείας: 259 στο SPRYCEL και 260 στο imatinib. Τα χαρακτηριστικά της έναρξης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας σε σχέση με την ηλικία (η διάμεση ηλικία ήταν 46 ετών για την ομάδα SPRYCEL και 49 ετών για την ομάδα imatinib με 10% και 11% των ασθενών 65 ετών ή άνω, αντιστοίχως), το φύλο (γυναίκες 44% και 37% αντιστοίχως), και τη φυλή (Λευκή 51% και 55%, Ασιατική 42% και 37% αντιστοίχως). Στην έναρξη, η κατανομή της κλίμακας Hasford ήταν παρόμοια στις ομάδες θεραπείας SPRYCEL και imatinib (χαμηλός κίνδυνος: 33% και 34%, μέτριος κίνδυνος: 48% και 47%, υψηλός κίνδυνος: 19% και 19% αντιστοίχως).

Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών, το 85% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα SPRYCEL και 81% που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα imatinib ελάμβαναν ακόμα θεραπεία πρώτης γραμμής. Η διακοπή μέσα σε 12 μήνες λόγω της επιδείνωσης της νόσου συνέβη στο 3% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με SPRYCEL και 5% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με imatinib.

Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μηνών, το 60% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα SPRYCEL και το 63% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα imatinib ελάμβαναν ακόμα θεραπεία πρώτης γραμμής. Η διακοπή μέσα σε 60 μήνες λόγω της επιδείνωσης της νόσου συνέβη στο 11% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με SPRYCEL και 14% των ασθενών που λάμβανε θεραπεία με imatinib.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στην ομάδα SPRYCEL πέτυχε ένα cCCyR σε σχέση με τους ασθενείς στην ομάδα imatinib μέσα στους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του SPRYCEL αποδείχθηκε σταθερά σε όλες τις διάφορες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και της έναρξης της κλίμακας Hasford.

**Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από μία μελέτη φάσης 3 σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΑ**

	<b>SPRYCEL</b> n= 259	<b>imatinib</b> n= 260	<b>p-τιμή</b>
<b>Ποσοστά ανταπόκρισης (95% CI)</b>			
<b>Κυτταρογενετική ανταπόκριση</b>			
<b>σε 12 μήνες</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR <sup>b</sup>	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
<b>σε 24 μήνες</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3%	74,2%	—
CCyR <sup>b</sup>	87,3%	82,3%	—
<b>σε 36 μήνες</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	77,3%	—
CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,5%	—
<b>σε 48 μήνες</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6%	78,5%	—
CCyR <sup>b</sup>	87,6%	83,8%	—
<b>σε 60 μήνες</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83,0%	78,5%	—
CCyR <sup>b</sup>	88,0%	83,8%	—
<b>Μείζων μοριακή ανταπόκριση<sup>γ</sup></b>			
<b>12 μήνες</b>	52,1% (45,9-58,3)	33,8% (28,1-39,9)	p< 0,00003*
<b>24 μήνες</b>	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
<b>36 μήνες</b>	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
<b>48 μήνες</b>	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
<b>60 μήνες</b>	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
<b>Ποσοστό κινδύνου (HR)</b>			
<b>σε 12 μήνες (99,99% CI)</b>			
Χρόνος έως cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Χρόνος έως MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Αντοχή της cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
<b>σε 24 μήνες (95% CI)</b>			
Χρόνος έως cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Χρόνος έως MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Αντοχή της cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
<b>σε 36 μήνες (95% CI)</b>			
Χρόνος έως cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Χρόνος έως MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Αντοχή της cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
<b>σε 48 μήνες (95% CI)</b>			
Χρόνος έως cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Χρόνος έως MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Αντοχή της cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
<b>σε 60 μήνες (95% CI)</b>			
Χρόνος έως cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p = 0,0001
Χρόνος έως MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Αντοχή της cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p = 0,1983

<sup>a</sup> Επιβεβαιωμένη ολοκληρωμένη κυτταρογενετική ανταπόκριση (cCCyR) ορίζεται ως η ανταπόκριση που αναφέρεται σε δύο συνεχόμενες περιπτώσεις (τουλάχιστον με διαφορά 28 ημερών).

<sup>b</sup> Η πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR) βασίζεται σε μία αξιολόγηση κυτταρογενετικής ανταπόκρισης μυελού των οστών.

<sup>γ</sup> Η μείζων μοριακή ανταπόκριση (σε οποιαδήποτε στιγμή) ορίστηκε ως ποσοστά BCR-ABL  $\leq 0,1\%$  σε σχέση με RQ-PCR σε δείγματα περιφερικού αίματος σύμφωνα με τα πρότυπα του Διεθνούς συστήματος μονάδας μέτρησης. Αυτά είναι αθροιστικά ποσοστά που αντιπροσωπεύουν την ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης για το δηλωμένο χρονοδιάγραμμα.

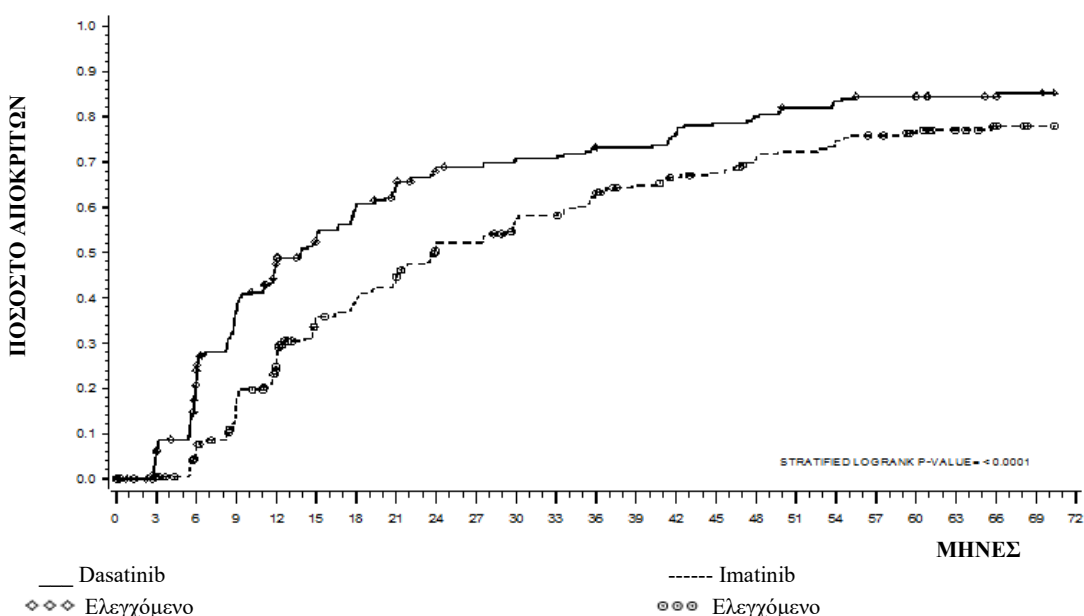
\*Προσαρμοσμένο για τον Βαθμό Hasford και σημειωμένη στατιστική σημαντικότητα σε προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Μετά από 60 μήνες διάρκεια παρακολούθησης, ο διάμεσος χρόνος στο cCCyR ήταν 3,1 μήνες στην ομάδα SPRYCEL και 5,8 μήνες στην ομάδα imatinib σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο CCyR. Ο διάμεσος χρόνος στην MMR μετά από 60 μήνες διάρκεια παρακολούθησης ήταν 9,3 μήνες στην ομάδα SPRYCEL και 15,0 μήνες στην ομάδα imatinib σε ασθενείς με MMR. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με αυτά που φαίνονται στους 12, 24 και 36 μήνες.

Ο χρόνος έως τη MMR παρουσιάζεται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 1. Ο χρόνος έως τη MMR ήταν σταθερά μικρότερος στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib.

### Σχεδιάγραμμα 1: Εκτίμηση Kaplan-Meier για το χρόνο μέχρι τη μείζονα μοριακή ανταπόκριση (MMR)

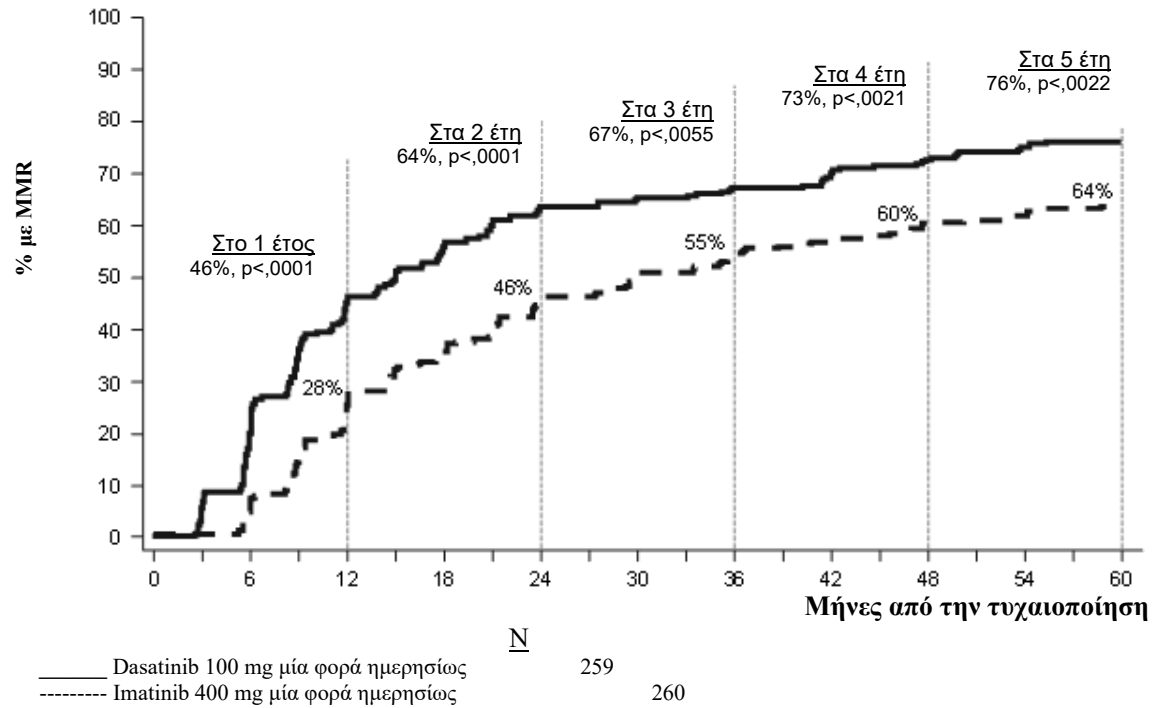


ΟΜΑΔΑ	# ΑΠΟΚΡΙΤΕΣ / # ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (95% CI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib έναντι imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Τα ποσοστά των cCCyR στις ομάδες θεραπείας SPRYCEL και imatinib, αντιστοίχως, μέσα σε 3 μήνες (54% και 30%), 6 μήνες (70% και 56%), 9 μήνες (75% και 63%) 24 μήνες (80% και 74%), 36 μήνες (83% και 77%), 48 μήνες (83% και 79%) και 60 μήνες (83% και 79%) ήταν σύμφωνα με τον πρωταρχικό καταληκτικό σημείο. Τα ποσοστά της MMR στις ομάδες θεραπείας SPRYCEL και imatinib, αντιστοίχως, μέσα σε 3 μήνες (8% και 0,4%), 6 μήνες (27% και 8%), 9 μήνες (39% και 18%), 12 μήνες (46% και 28%) 24 μήνες (64% και 46%), 36 μήνες (67% και 55%), 48 μήνες (73% και 60%) και 60 μήνες (76% και 64%) ήταν επίσης σύμφωνα με τον πρωταρχικό καταληκτικό σημείο.

Τα ποσοστά της MMR ανά συγκεκριμένο χρονικό σημείο παρουσιάζονται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 2. Τα ποσοστά της MMR ήταν σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib.

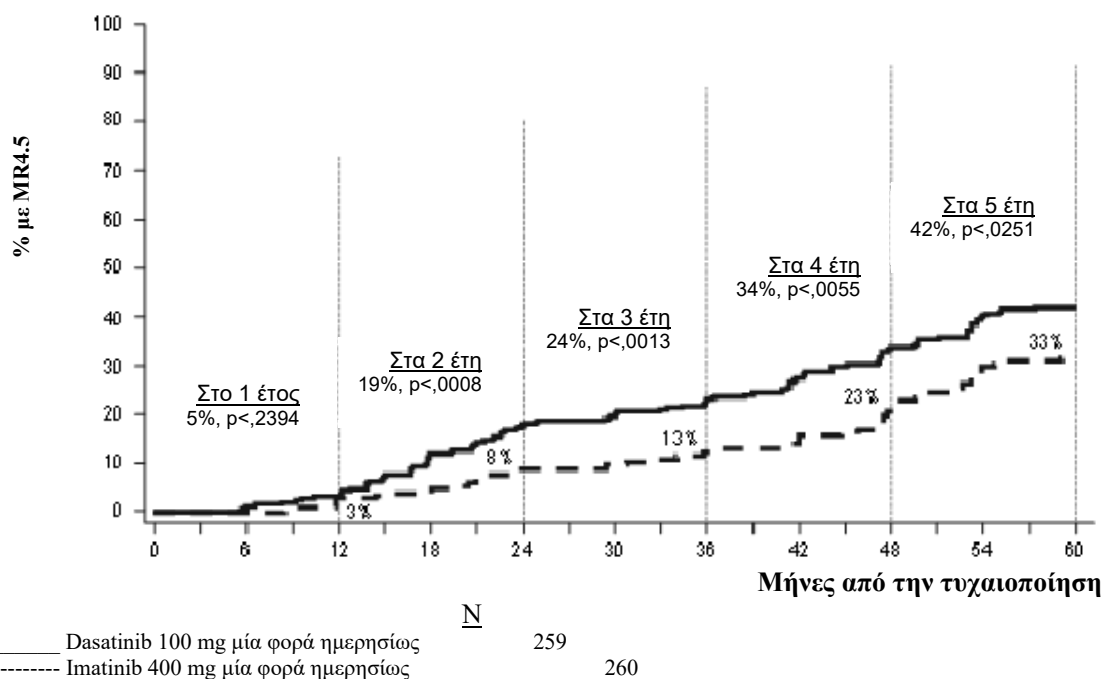
**Σχεδιάγραμμα 2: Ποσοστά MMR με την πάροδο του χρόνου - όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε μία φάσης 3 μελέτη ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ**



Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ποσοστό BCR-ABL  $\leq 0,01\%$  (4 φορές λογαριθμική μείωση) σε οποιαδήποτε στιγμή ήταν υψηλότερη στην ομάδα SPRYCEL σε σχέση με την ομάδα imatinib (54,1% έναντι 45%). Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ποσοστό BCR-ABL  $\leq 0,0032\%$  (4,5 φορές λογαριθμική μείωση) σε οποιαδήποτε στιγμή ήταν υψηλότερη στην ομάδα SPRYCEL σε σχέση με την ομάδα imatinib (44% έναντι 34%).

Τα ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου παρουσιάζονται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 3. Τα ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου ήταν σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib.

**Σχεδιάγραμμα 3: Ποσοστά MR4.5 με την πάροδο του χρόνου - όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε μία φάση 3 μελέτη ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα χρόνιας φάσης ΧΜΛ**



Το ποσοστό MMR σε οποιαδήποτε στιγμή σε κάθε ομάδα κινδύνου όπως προσδιορίστηκε από την κλίμακα Hasford ήταν υψηλότερο στην ομάδα SPRYCEL σε σχέση με την ομάδα imatinib (χαμηλός κίνδυνος: 90% και 69%, μέτριος κίνδυνος: 71% και 65%, υψηλός κίνδυνος 67% και 54% αντιστοίχως).

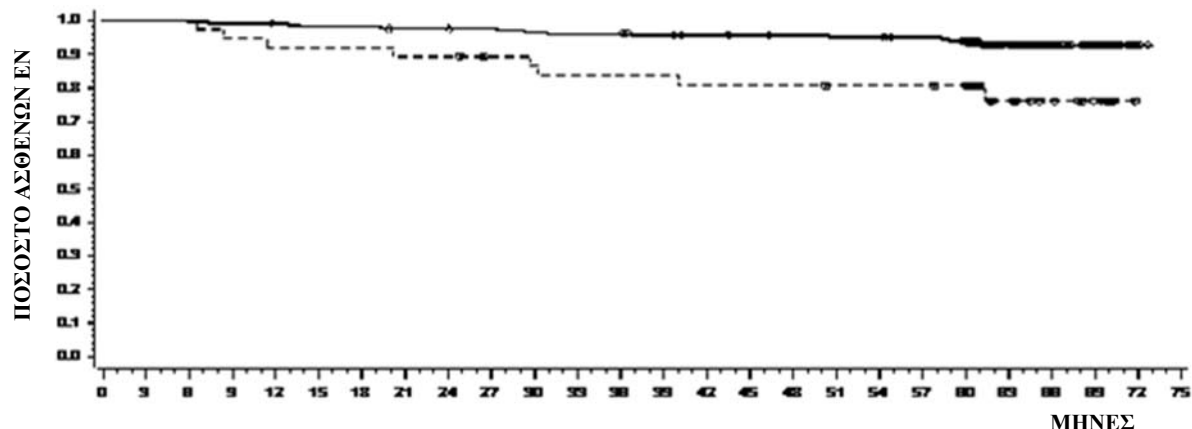
Σε μία πρόσθετη ανάλυση, περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή dasatinib (84%) πέτυχαν πρόωμη μοριακή ανταπόκριση (που ορίζεται ως επίπεδα BCR-ABL  $\leq$  10% στους 3 μήνες) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν imatinib (64%). Οι ασθενείς που πέτυχαν πρόωμη μοριακή ανταπόκριση είχαν χαμηλότερο κίνδυνο μετάλλαξης, υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης χωρίς επιδείνωση (PFS) και υψηλότερο ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS), όπως εμφανίζεται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10: Ασθενείς που έλαβαν Dasatinib με BCR-ABL  $\leq$  10% και > 10% στους 3 μήνες**

<b>Dasatinib N = 235</b>	<b>Ασθενείς με BCR-ABL <math>\leq</math> 10% στους 3 μήνες</b>	<b>Ασθενείς με BCR-ABL &gt; 10% στους 3 μήνες</b>
Αριθμός ασθενών (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Μετάλλαξη στους 60 μήνες, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Ποσοστό της PFS στους 60 μήνες (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Ποσοστό της OS στους 60 μήνες (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Το ποσοστό OS ανά συγκεκριμένο χρονικό σημείο παρουσιάζεται γραφικά στο Σχεδιάγραμμα 4. Το ποσοστό OS ήταν σταθερά υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν dasatinib και πέτυχαν επίπεδα BCR-ABL  $\leq$  10% στους 3 μήνες σε σχέση με εκείνους που δεν πέτυχαν τα ίδια επίπεδα.

**Σχεδιάγραμμα 4: Διάγραμμα – ορόσημο της συνολικής επιβίωσης για το dasatinib βάσει του επιπέδου της BCR-ABL ( $\leq 10\%$  ή  $> 10\%$ ) στους 3 μήνες σε μία φάσης 3 μελέτη προσφάτως διαγνωσθέντων ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ**



Ασθενείς σε κίνδυνο	
$\leq 10\%$	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 36 34 34 34 33 33 31 30 29 29 29 28 28 28 27 27 27 26 15 10 6 0 0

—  $\leq 10\%$   
◇◇◇ Ελεγχόμενο

-----  $>10\%$   
○○○ Ελεγχόμενο

ΟΜΑΔΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (95% CI)	# ΘΑΝΑΤΩΝ/ # Ασθενών	ΔΙΑΜΕΣΗ ΤΙΜΗ (95% CI)	ΑΝΑΛΟΓΙΑ
$\leq 10\%$	14/198	.( - .)	
$>10\%$	8/37	.( - .)	0,29 (0,12 – 0,69)

Ως επιδείνωση της νόσου ορίστηκε η αύξηση των λευκοκυττάρων παρά την κατάλληλη θεραπευτική χορήγηση, η απώλεια της CHR, της μερικής CyR ή της CCyR, ή η επιδείνωση σε ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση, ή ο θάνατος. Η εκτίμηση για το 60μηνο ποσοστό PFS ήταν 88,9% (CI: 84%-92,4%) και για τις δύο ομάδες θεραπείας με dasatinib και imatinib. Στους 60 μήνες, η μετάλλαξη σε ταχέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση εκδηλώθηκε σε λιγότερους ασθενείς που έλαβαν dasatinib (n = 8: 3%) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν imatinib (n = 15: 5,8%). Το εκτιμώμενο ποσοστό 60μηνιας επιβίωσης για τους ασθενείς που έλαβαν dasatinib και imatinib ήταν 90,9% (CI: 86,6%-93,8%) και 89,6% (CI: 85,2%-92,8%), αντιστοίχως. Δεν υπήρχε διαφορά στην OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, p= 0,9800) και την PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, p = 0,9998) μεταξύ του dasatinib και του imatinib.

Σε ασθενείς που αναφέρουν επιδείνωση της νόσου ή διακοπή της θεραπείας dasatinib ή imatinib, η αλληλουχία BCR-ABL έγινε σε δείγματα αίματος ασθενών όπου αυτά είναι διαθέσιμα. Παρόμοια ποσοστά μεταλλάξεων παρατηρήθηκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι μεταλλάξεις που ανιχνεύθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με dasatinib ήταν T315I, F317I/L και V299L. Ένα διαφορετικό φάσμα μετάλλαξης ανιχνεύθηκε στο σκέλος της θεραπείας με imatinib. Το dasatinib δεν φαίνεται να είναι ενεργό κατά της μετάλλαξης T315I, με βάση *in vitro* δεδομένα.

Χρόνιας φάσης ΧΜΛ - Αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib

Δύο κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία στο imatinib. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο για την αποτελεσματικότητα σε αυτές τις μελέτες ήταν η Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση (Major Cytogenetic Response - MCyR).

Μελέτη 1

Μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, μη συγκριτική πολυκεντρική μελέτη, διεξήχθη σε ασθενείς που απέτυχαν στην αρχική θεραπεία με 400 ή 600 mg imatinib. Τυχαιοποιήθηκαν (2:1) σε είτε dasatinib (70 mg δύο φορές ημερησίως) ή imatinib (400 mg δύο φορές ημερησίως). Εφόσον οι ασθενείς έδειχναν σημεία επιδείνωσης της νόσου ή δυσανεξία που δεν μπορούσε να αντιμετωπισθεί με προσαρμογή της δόσης, επιτράπη η μετάβαση στο βραχίονα της εναλλακτικής θεραπείας. Το



πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MCyR σε 12 εβδομάδες. Υπάρχουν αποτελέσματα για 150 ασθενείς: 101 τυχαιοποιήθηκαν στο dasatinib και 49 στο imatinib (όλοι με αντίσταση στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση στη τυχαιοποίηση ήταν 64 μήνες για την ομάδα του dasatinib και 52 μήνες για την ομάδα του imatinib. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε εκτενής θεραπεία εκ των προτέρων. Προηγούμενη πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) στο imatinib επετεύχθη στο 93% του συνολικού πληθυσμού. Προηγούμενη MCyR στο imatinib επετεύχθη στο 28% και 29% των ασθενών στους βραχίονες του dasatinib και του imatinib, αντιστοίχως.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 23 μήνες για το dasatinib (με το 44% των ασθενών σε θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα) και 3 μήνες για το imatinib (με το 10% των ασθενών σε θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα). Ενενήντα τρία τοις εκατό των ασθενών στον βραχίονα του dasatinib και 82% των ασθενών στο βραχίονα του imatinib πέτυχαν CHR πριν από τη μετάβαση.

Στους 3 μήνες παρουσιάστηκε MCyR πιο συχνά στο βραχίονα του dasatinib (36%) απ' ό,τι στο βραχίονα του imatinib (29%). Είναι αξιοσημείωτο ότι 22% των ασθενών ανέφερε πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR) στο βραχίονα του dasatinib ενώ μόνο 8% πέτυχαν μία CCyR στο βραχίονα του imatinib. Με θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας και παρακολούθηση (διάμεση διάρκεια 24 μηνών), MCyR επετεύχθη στο 53% των ασθενών που έλαβαν dasatinib (CCyR στο 44%) και στο 33% των ασθενών που έλαβαν imatinib (CCyR στο 38%) πριν τη μετάβαση. Μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει 400 mg imatinib πριν την έναρξη στη μελέτη, MCyR επετεύχθη στο 61% των ασθενών στο βραχίονα του dasatinib και στο 50% στο βραχίονα του imatinib.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη MCyR για 1 έτος ήταν 92% (95% CI: [85%-100%]) για το dasatinib (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) και 74% (95% CI: [49%-100%]) για το imatinib (CCyR 100%). Το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη MCyR για 18 μήνες ήταν 90% (95% CI: [82%-98%]) για το dasatinib (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) και 74% (95% CI: [49%-100%]) για το imatinib (CCyR 100%).

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιβίωση χωρίς επιδείνωση (progression-free survival, PFS) για 1 έτος ήταν 91% (95% CI: [85%-97%]) για το dasatinib και 73% (95% CI: [54%-91%]) για το imatinib. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν PFS για 2 έτη ήταν 86% (95% CI: [78%-93%]) για το dasatinib και 65% (95% CI: [43%-87%]) για το imatinib.

Συνολικά το 43% των ασθενών στο βραχίονα του dasatinib, και το 82% στο βραχίονα του imatinib παρουσίασαν θεραπευτική αποτυχία, οριζόμενη ως εξέλιξη της νόσου ή μετάβαση στην άλλη θεραπεία (έλλειψη ανταπόκρισης, δυσανεξία στο υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν, κ.λπ.).

Η συχνότητα μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (οριζόμενη ως BCR-ABL/μεταγραφές ελέγχου  $\leq 0,1\%$  με RQ-PCR σε περιφερικά δείγματα αίματος) πριν τη μετάβαση ήταν 29% για το dasatinib και 12% για το imatinib.

### *Μελέτη 2*

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς ανθεκτικούς ή με δυσανεξία στο imatinib (δηλαδή ασθενείς που παρουσίασαν σημαντική τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib που καθιστούσε αδύνατη περαιτέρω θεραπεία).

Συνολικά 387 ασθενείς έλαβαν dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (288 ανθεκτικοί και 99 με δυσανεξία). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 61 μήνες. Η πλειονότητα των ασθενών (53%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με imatinib για περισσότερο από 3 χρόνια. Οι περισσότεροι ανθεκτικοί ασθενείς (72%) είχαν λάβει > 600 mg imatinib. Επιπλέον του imatinib, το 35% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, το 65% είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη, και το 10% είχαν δεχθεί προηγούμενη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων. Τριάντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταλλάξεις κατά την έναρξη που ήταν γνωστό ότι παραπέμπουν σε αντίσταση στο imatinib. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 24 μήνες με το 51% των ασθενών να έχει λάβει θεραπεία για > 24 μήνες έως σήμερα. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11. MCyR επετεύχθη σε 55% των ανθεκτικών στο imatinib ασθενών και στο 82% των ασθενών με δυσανεξία στο imatinib. Με μία κατ' ελάχιστον παρακολούθηση για 24 μήνες, 21 από τους 240 ασθενείς που είχαν πετύχει MCyR είχαν εξελιχθεί και η διάμεση διάρκεια της MCyR δεν είχε επιτευχθεί.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, 95% (95% CI: [92%-98%]) των ασθενών διατήρησαν τη MCyR για 1 έτος και 88% (95% CI: [83%-93%]) διατήρησαν τη MCyR για 2 έτη. Το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τη CCyR για 1 έτος ήταν 97% (95% CI: [94%-99%]) και για 2 έτη 90% (95% CI: [86%-95%]). Σαράντα δύο τοις εκατό των ανθεκτικών στο imatinib ασθενών χωρίς προηγούμενη MCyR στο imatinib (n= 188) επέτυχαν MCyR με το dasatinib. Υπήρχαν 45 διαφορετικές μεταλλάξεις BCR-ABL στο 38% των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη. Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση ή MCyR επετεύχθη σε ασθενείς που είχαν ποικιλία μεταλλάξεων BCR-ABL συσχετιζόμενες με αντοχή στο imatinib εκτός της T315I. Τα ποσοστά MCyR στα 2 έτη ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως εάν οι ασθενείς είχαν αρχική μετάλλαξη BCR-ABL, μετάλλαξη P-loop, ή καμιά (63%, 61% και 62% αντίστοιχα).

Μεταξύ των ανθεκτικών στο imatinib ασθενών, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS ήταν 88% (95% CI: [84%-92%]) στο 1 έτος και 75% (95% CI: [69%-81%]) στα 2 έτη. Μεταξύ των ασθενών με δυσανεξία στο imatinib, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS ήταν 98% (95% CI: [95%-100%]) στο 1 έτος και 94% (95% CI: [88%-99%]) στα 2 έτη.

Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης στους 24 μήνες ήταν 45% (35% για τους ανθεκτικούς στο imatinib ασθενείς και 74% για τους ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib).

#### Ταχέως εξελισσόμενη φάση ΧΜΑ

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με δυσανεξία ή ανθεκτικούς στο imatinib. Συνολικά 174 ασθενείς έλαβαν το dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (161 ανθεκτικοί και 13 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 82 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 14 μήνες με το 31% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (που εκτιμήθηκε σε 41 ασθενείς με CCyR) ήταν 46% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11.

#### Μυελογενής βλαστικής φάσης ΧΜΑ

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με δυσανεξία ή ανθεκτικούς στο imatinib. Συνολικά 109 ασθενείς έλαβαν το dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (99 ανθεκτικοί και 10 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 48 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 3,5 μήνες με το 12% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (που εκτιμήθηκε σε 19 ασθενείς με CCyR) ήταν 68% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11.

#### Λεμφοειδής βλαστικής φάσης ΧΜΑ και Ph+ ΟΛΛ

Μία ανοικτή, ενός βραχίονα, πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική φάση της ΧΜΑ ή της Ph+ ΟΛΛ, που ήταν ανθεκτικοί ή με δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib. Συνολικά 48 ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΑ έλαβαν το dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (42 ανθεκτικοί και 6 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 28 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 3 μήνες με το 2% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (σύνολο 22 ασθενών με CCyR) ήταν 50% στους 24 μήνες. Επιπλέον 46 ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ έλαβαν dasatinib 70 mg δύο φορές ημερησίως (44 ανθεκτικοί και 2 με δυσανεξία στο imatinib). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της θεραπείας ήταν 18 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με το dasatinib ήταν 3 μήνες με το 7% των ασθενών στη θεραπεία για > 24 μήνες μέχρι σήμερα. Το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (σύνολο 25 ασθενών με CCyR) ήταν 52% στους 24 μήνες. Περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 11. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι μείζονες αιματολογικές ανταποκρίσεις (MaHR) επετεύχθησαν γρήγορα (οι περισσότερες εντός 35 ημερών για την πρώτη χορήγηση dasatinib για τους ασθενείς με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΑ, και εντός 55 ημερών για τους ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ).

**Πίνακας 11: Αποτελεσματικότητα σε κλινικές μελέτες φάσης II ενός βραχίονα του SPRYCEL<sup>a</sup>**

	Χρόνια (n= 387)	Ταχέως εξελισσόμεν η (n= 174)	Μυελογενής βλαστική (n= 109)	Λεμφοειδής βλαστική (n= 48)	Ph+ ΟΛΛ (n= 46)
<b>Αιματολογική ανταπόκριση<sup>β</sup> (%)</b>					
MaHR (95% CI)	n/a	<b>64% (57-72)</b>	<b>33% (24-43)</b>	<b>35% (22-51)</b>	<b>41% (27-57)</b>
CHR (95% CI)	<b>91% (8894)</b>	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	n/a	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Διάρκεια MaHR (%), εκτιμήσεις Kaplan-Meier)					
1 έτος	n/a	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 έτη	n/a	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
<b>Κυτταρογενετική ανταπόκριση<sup>γ</sup> (%)</b>					
MCyR (95% CI)	<b>62% (5767)</b>	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
<b>Επιβίωση (%), εκτιμήσεις Kaplan-Meier)</b>					
Ελεύθεροι					
επιδείνωσης					
1 έτος	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
2 έτη	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Συνολική					
1 έτος	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
2 έτη	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Τα στοιχεία που περιγράφονται σε αυτόν πίνακα είναι από μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε μία δόση έναρξης των 70 mg δύο φορές ημερησίως. Βλ. παράγραφο 4.2 για την συνιστώμενη αρχική δόση.

<sup>a</sup> Οι αριθμοί με έντονη γραμματοσειρά είναι αποτελέσματα πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων.

<sup>β</sup> Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι αποκρίσεις επιβεβαιωμένες μετά από 4 εβδομάδες): Μείζων αιματολογική ανταπόκριση: (MaHR) = πλήρης αιματολογική ανταπόκριση + απουσία ενδείξεων λευχαιμίας (NEL).

CHR (χρόνια ΧΜΛ): Λευκοκύτταρα (WBC) ≤ καθιερωμένου ULN, αιμοπετάλια < 450.000/mm<sup>3</sup>, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρο στο περιφερικό αίμα, < 5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα < 20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.

CHR (προχωρημένη ΧΜΛ/Ph+ ΟΛΛ): WBC ≤ καθιερωμένου ULN, ANC ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>, αιμοπετάλια ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρο στο περιφερικό αίμα, βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών ≤ 5%, < 5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα < 20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.

NEL: ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά AAO ≥ 500/mm<sup>3</sup> και < 1.000/mm<sup>3</sup>, ή αιμοπετάλια ≥ 20.000/mm<sup>3</sup> και ≤ 100.000/mm<sup>3</sup>.

<sup>γ</sup> Κριτήρια κυτταρογενετικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις) ή μερική (> 0%-35%). Η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) (0%-35%) συνδυάζει αμφοτέρως πλήρη και μερική ανταπόκριση.

n/a = δεν εφαρμόζεται, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ULN = άνω όριο διαστήματος των φυσιολογικών τιμών.

Η εξέλιξη των ασθενών με μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά τη θεραπεία με dasatinib δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως.

Κλινικές μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια, ταχέως εξελισσόμενη, ή μυελογενή βλαστικής φάσης και Ph+ ΟΛΛ που ήταν ανθεκτικοί ή με δυσανεξία στο imatinib

Διεξήχθησαν δύο τυχαιοποιημένες ανοιχτές κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του dasatinib χορηγούμενου μία φορά ημερησίως, σε σύγκριση με dasatinib χορηγούμενο δύο φορές ημερησίως. Τα αποτελέσματα που περιγράφονται κατωτέρω βασίζονται σε ελάχιστη παρακολούθηση 2 ετών και 7 ετών μετά την έναρξη θεραπείας με dasatinib.

*Μελέτη 1*

Στη μελέτη σε ΧΜΛ χρόνιας φάσης, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MyCR) σε ασθενείς ανθεκτικούς στο imatinib. Το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η MyCR ανά επίπεδο συνολικής ημερήσιας δόσης σε ασθενείς ανθεκτικούς στο imatinib. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη διάρκεια της MyCR, την PFS, και τη συνολική επιβίωση. Ένα σύνολο 670 ασθενών, από τους οποίους 497 ήταν ανθεκτικοί στο imatinib, τυχαιοποιήθηκε σε ομάδες των 100 mg dasatinib μία φορά ημερησίως, 140 mg μία φορά ημερησίως, 50 mg δύο φορές ημερησίως, ή 70 mg δύο φορές ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια της

θεραπείας για όλους τους ασθενείς που εξακολουθούν να βρίσκονται υπό αγωγή με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 5 ετών (n=205) ήταν 59 μήνες (εύρος 28-66 μήνες). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για όλους τους ασθενείς στα 7 έτη παρακολούθησης ήταν 29,8 μήνες (εύρος < 1-92,9 μήνες).

Αποτελεσματικότητα επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας με dasatinib, όπου το σχήμα χορήγησης μίας φορές ημερησίως παρουσίασε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (μη κατωτερότητα) με το σχήμα των δύο φορές ημερησίως, ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (διαφορά MyCR 1,9%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-6,8% - 10,6%]). Ωστόσο, το σχήμα των 100 mg χορηγούμενων μία φορά ημερησίως επέδειξε βελτιωμένη ασφάλεια και ανοχή. Δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στους Πίνακες 12 και 13.

**Πίνακας 12: Αποτελεσματικότητα του SPRYCEL στη φάσης III μελέτης βελτιστοποίησης της δόσης: ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ και αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib (αποτελέσματα 2 ετών)<sup>a</sup>**

<b>Όλοι οι ασθενείς</b>	<b>n=167</b>
<b>Ασθενείς με αντίσταση στο imatinib</b>	<b>n=124</b>
<b>Ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης<sup>β</sup> (%) (95% CI)</b>	
CHR	92% (86–95)
<b>Κυτταρογενετική ανταπόκριση<sup>γ</sup> (%) (95% CI)</b>	
MCyR	
Όλοι οι ασθενείς	63% (56-71)
Ασθενείς με αντίσταση στο imatinib	59% (50-68)
CCyR	
Όλοι οι ασθενείς	50% (42-58)
Ασθενείς με αντίσταση στο imatinib	44% (35-53)
<b>Μείζων μοριακή ανταπόκριση σε ασθενείς που πέτυχαν CCyR<sup>δ</sup> (%) (95% CI)</b>	
Όλοι οι ασθενείς	69% (58-79)
Ασθενείς με αντίσταση στο imatinib	72% (58-83)

<sup>a</sup> Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

<sup>β</sup> Κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) (χρόνια ΧΜΛ): WBC ≤ καθιερωμένου ULN, αιμοπετάλια <450.000/mm<sup>3</sup>, απουσία βλαστικών ή προμυελοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, <20% βασόφιλα στο περιφερικό αίμα και απουσία εξωμυελικής συμμετοχής.

<sup>γ</sup> Κριτήρια κυτταρογενετικής ανταπόκρισης: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις) ή μερική (>0%–35%). Η MCyR (0%–35%) συνδυάζει την πλήρη και τη μερική ανταπόκριση.

<sup>δ</sup> Κριτήρια μείζονος μοριακής ανταπόκρισης: Ορίζεται ως BCR-ABL/μεταγραφές ελέγχου ≤0,1% σε δείγματα περιφερικού αίματος μέσω RQ-PCR

**Πίνακας 13: Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του SPRYCEL σε φάσης 3 μελέτη βελτιστοποίησης της δόσης: ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΑ και αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib<sup>α</sup>**

	Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης			
	1 έτος	2 έτη	5 έτη	7 έτη
<b>Μείζων μοριακή ανταπόκριση</b>				
Όλοι οι ασθενείς	M/Δ	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Ασθενείς με αντίσταση στο imatinib	M/Δ	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	M/Δ	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
<b>Επιβίωση χωρίς επιδείνωση<sup>β</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Ασθενείς με αντίσταση στο imatinib	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
<b>Συνολική επιβίωση</b>				
Όλοι οι ασθενείς	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Ασθενείς με αντίσταση στο imatinib	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

<sup>α</sup> Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως.

<sup>β</sup> Ως επιδείνωση ορίστηκε η αύξηση του αριθμού των WBC, η απώλεια της CHR ή MCyR, η αύξηση  $\geq 30\%$  στις Ph+ μεταφάσεις, η επιβεβαιωμένη νόσος AP/BP ή ο θάνατος. Η PFS αναλύθηκε με βάση την αρχή της πρόθεσης για θεραπεία και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για συμβάματα συμπεριλαμβανομένης της επακόλουθης θεραπείας.

Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν dasatinib 100 mg μία φορά ημερησίως και οι οποίοι διατήρησαν MCyR επί 18 μήνες ήταν 93% (95% CI: [88%-98%]).

Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε επίσης σε ασθενείς με δυσανεξία στο imatinib. Σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών που λάμβανε 100 mg μία φορά ημερησίως, επιτεύχθηκε MCyR σε 77% και CCyR σε 67%.

#### Μελέτη 2

Στη μελέτη σε ΧΜΑ προχωρημένης φάσης και Ph+ ΟΛΛ, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR). Ένα σύνολο 611 ασθενών τυχαιοποιήθηκε είτε σε dasatinib 140 mg μία φορά ημερησίως ή 70 mg δύο φορές ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια της αγωγής ήταν περίπου 6 μήνες (εύρος 0,03-31 μήνες).

Το σχήμα χορήγησης μίας φορές ημερησίως παρουσίασε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (μη κατωτερότητα) με το σχήμα των δύο φορές ημερησίως, ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (διαφορά MaHR 0,8%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-7,1% - 8,7%]). Ωστόσο, το σχήμα των 140 mg χορηγούμενων μία φορά ημερησίως επέδειξε βελτιωμένη ασφάλεια και ανοχή.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

**Πίνακας 14: Αποτελεσματικότητα του SPRYCEL σε μελέτη φάσης III βελτιστοποίησης της δόσης: ΧΜΛ προχωρημένης φάσης και Ph+ ΟΛΛ (αποτελέσματα 2 ετών)<sup>α</sup>**

	Ταχέως εξελισσόμενη (n= 158)	Μυελογενής βλαστική (n= 75)	Λεμφοειδής βλαστική (n= 33)	Ph+ΟΛΛ (n= 40)
<b>MaHR<sup>β</sup></b>	66%	28%	42%	38%
(95% CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
<b>CHR<sup>β</sup></b>	47%	17%	21%	33%
(95% CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
<b>NEL<sup>β</sup></b>	19%	11%	21%	5%
(95% CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
<b>MCyR<sup>γ</sup></b>	39%	28%	52%	70%
(95% CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
<b>CCyR</b>	32%	17%	39%	50%
(95% CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

<sup>α</sup> Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη ομάδα της συνιστώμενης δόσης έναρξης των 140 mg μία φορά ημερησίως. (βλ. παράγραφο 4.2).

<sup>β</sup> Αιματολογικά κριτήρια ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν μετά από 4 εβδομάδες): Μείζων αιματολογική ανταπόκριση: (MaHR) = πλήρης αιματολογική ανταπόκριση + απουσία ενδείξεων λευχαιμίας (NEL).  
CHR: WBC ≤ καθιερωμένου ULN, ANC ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>, αιμοπετάλια ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, κανένα βλαστικό κύτταρο ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών ≤ 5%, < 5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα < 20%, και καμιά εξωμυελική συμμετοχή.  
NEL: ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά AAO ≥ 500/mm<sup>3</sup> και < 1.000/mm<sup>3</sup>, ή αιμοπετάλια ≥ 20.000/mm<sup>3</sup> και ≤ 100.000/mm<sup>3</sup>.

<sup>γ</sup> Η MCyR (>0%-35%) συνδυάζει αμφοτέρως πλήρη (0% Ph+ μεταφάσεις) και μερική ανταπόκριση.  
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ULN = άνω όριο διαστήματος φυσιολογικών τιμών.

Σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενης φάσης ΧΜΛ που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR και η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθησαν ενώ η διάμεση PFS ήταν 25 μήνες.

Σε ασθενείς με ΧΜΛ μυελογενούς βλαστικής φάσης που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 8 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 4 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 8 μήνες. Σε ασθενείς με ΧΜΛ λεμφοειδούς βλαστικής φάσης που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 5 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 5 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 11 μήνες.

Σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που έλαβαν τη δόση των 140 mg μία φορά ημερησίως, η διάμεση διάρκεια MaHR ήταν 5 μήνες, η διάμεση PFS ήταν 4 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 7 μήνες.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### Παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΜΛ

Μεταξύ των 130 ασθενών με χρόνιας φάσης ΧΜΛ (ΧΜΛ-CP) που έλαβαν αγωγή σε δύο παιδιατρικές μελέτες, μία Φάσης I, ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη καθορισμού της δοσολογίας και μία Φάσης II, ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, 84 ασθενείς (αποκλειστικά από τη μελέτη Φάσης II) είχαν διαγνωστεί προσφάτως με ΧΜΛ-CP και 46 ασθενείς (17 από τη μελέτη Φάσης I και 29 από τη μελέτη Φάσης II) είχαν αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib. Ενενήντα επτά από τους 130 παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ-CP έλαβαν δισκία SPRYCEL 60 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα (μέγιστη δόση 100 mg μία φορά την ημέρα για ασθενείς με μεγάλη επιφάνεια σώματος). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν: πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR), μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) και μείζων μοριακή ανταπόκριση (MMR). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

**Πίνακας 15: Αποτελεσματικότητα του SPRYCEL σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ-CP  
Αθροιστική ανταπόκριση συναρτήσει του χρόνου με βάση την ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης**

	3 μήνες	6 μήνες	12 μήνες	24 μήνες
<b>CCyR (95% CI)</b>				
Προσφάτως διαγνωσθείσα νόσος (N = 51) <sup>α</sup>	43,1% (86,5, 99,5)	66,7% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)
Προηγούμενη θεραπεία με imatinib (N = 46) <sup>β</sup>	45,7% (86,5, 99,5)	71,7% (86,5, 99,5)	78,3% (86,5, 99,5)	82,6% (86,5, 99,5)
<b>MCyR (95% CI)</b>				
Προσφάτως διαγνωσθείσα νόσος (N = 51) <sup>α</sup>	60,8% (86,5, 99,5)	90,2% (86,5, 99,5)	98,0% (86,5, 99,5)	98,0% (86,5, 99,5)
Προηγούμενη θεραπεία με imatinib (N = 46) <sup>β</sup>	60,9% (86,5, 99,5)	82,6% (86,5, 99,5)	89,1% (86,5, 99,5)	89,1% (86,5, 99,5)
<b>MMR (95% CI)</b>				
Προσφάτως διαγνωσθείσα νόσος (N = 51) <sup>α</sup>	7,8% (86,5, 99,5)	31,4% (86,5, 99,5)	56,9% (86,5, 99,5)	74,5% (86,5, 99,5)
Προηγούμενη θεραπεία με imatinib (N = 46) <sup>β</sup>	15,2% (86,5, 99,5)	26,1% (86,5, 99,5)	39,1% (86,5, 99,5)	52,2% (86,5, 99,5)

<sup>α</sup> Ασθενείς από την παιδιατρική μελέτη Φάσης II με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP που έλαβαν από στόματος χορηγούμενα δισκία

<sup>β</sup> Ασθενείς από τις παιδιατρικές μελέτες Φάσης I και Φάσης II με ΧΜΛ-CP και αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib που έλαβαν από στόματος χορηγούμενα δισκία

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης I, έπειτα από ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 7 ετών, μεταξύ των 17 ασθενών με ΧΜΛ-CP που είχαν αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib, η διάμεση διάρκεια PFS ήταν 53,6 μήνες και το ποσοστό OS ήταν 82,4%.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης II, στους ασθενείς που λάμβαναν από στόματος χορηγούμενα δισκία, το εκτιμώμενο ποσοστό PFS 24 μηνών μεταξύ των 51 ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP ήταν 94,0% (82,6, 98,0), ενώ μεταξύ των 29 ασθενών με ΧΜΛ-CP και αντίσταση/δυσανεξία στο imatinib ήταν 81,7% (61,4, 92,0). Έπειτα από 24 μήνες παρακολούθησης, η OS σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα νόσο ήταν 100%, ενώ σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib ήταν 96,6%.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης II, 1 ασθενής με προσφάτως διαγνωσθείσα νόσο και 2 ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία στο imatinib παρουσίασαν εξέλιξη σε βλαστικής φάσης ΧΜΛ.

Υπήρχαν 33 παιδιατρικοί ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP οι οποίοι έλαβαν σκόνη για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL σε δόση 72 mg/m<sup>2</sup>. Αυτή η δόση αντιπροσωπεύει κατά 30% χαμηλότερη έκθεση σε σύγκριση με τη συνιστώμενη δόση (βλ. παράγραφο 5.2). Σε αυτούς τους ασθενείς, οι CCyR και MMR ήταν CCyR: 87,9% [95% CI: (71,8-96,6)] και MMR: 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] στους 12 μήνες.

Μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ-CP που είχαν εκτεθεί προηγουμένως στο imatinib και έλαβαν dasatinib, ανιχνεύθηκαν οι εξής μεταλλάξεις στο τέλος της θεραπείας: T315A, E255K και F317L. Ωστόσο, οι μεταλλάξεις, E255K και F317L ανιχνεύθηκαν και πριν από τη θεραπεία. Δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις σε ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα ΧΜΛ-CP στο τέλος της θεραπείας.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς με ΟΛΛ

Η αποτελεσματικότητα του SPRYCEL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αξιολογήθηκε σε μία κεντρική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω του ενός έτους με προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ.

Σε αυτή την πολυκεντρική, ιστορικά ελεγχόμενη, Φάσης II μελέτη του dasatinib που προστέθηκε στη συνήθη χημειοθεραπεία, 106 παιδιατρικοί ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ, εκ των οποίων οι 104 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη Ph+ ΟΛΛ, έλαβαν dasatinib στην ημερήσια δόση των 60 mg/m<sup>2</sup> με συνεχές δοσολογικό σχήμα για έως 24 μήνες, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Ογδόντα δύο ασθενείς έλαβαν το dasatinib αποκλειστικά σε μορφή δισκίων και 24 ασθενείς έλαβαν το dasatinib σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα τουλάχιστον μία φορά, 8 εκ των οποίων έλαβαν το dasatinib αποκλειστικά σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Το βασικό σχήμα χημειοθεραπείας ήταν το ίδιο με εκείνο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη AIEOP-BFM ALL 2000 (χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο τυπικής πολυπαραγοντικής χημειοθεραπείας). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS) στα 3 έτη, η οποία ήταν 65,5% (55,5, 73,7).

Το ποσοστό αρνητικότητας ως προς την ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) αξιολογούμενο μέσω της αναδιάταξης Ig/TCR ήταν 71,7% κατά το τέλος της παγίωσης σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Όταν αυτό το ποσοστό βασίστηκε στους 85 ασθενείς με αξιολογήσιμες εκτιμήσεις Ig/TCR, ανήλθε σε 89,4%. Τα ποσοστά αρνητικότητας ως προς την MRD στο τέλος της επαγωγής και της παγίωσης, βάσει κυτταρομετρίας ροής, ήταν 66,0% και 84,0%, αντίστοιχα.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική του dasatinib αξιολογήθηκε σε 229 ενήλικες υγιείς εθελοντές και σε 84 ασθενείς.

#### Απορρόφηση

Το dasatinib απορροφάται γρήγορα σε ασθενείς μετά την από του στόματος χορήγηση με συγκέντρωση κορυφής μεταξύ 0,5-3 ωρών. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η αύξηση της μέσης έκθεσης (AUC<sub>t</sub>) είναι περίπου ανάλογη με την αύξηση της δόσης που κυμαίνεται από 25 mg έως 120 mg δύο φορές ημερησίως. Ο συνολικός μέσος χρόνος ημιζωής του dasatinib είναι περίπου 5-6 ώρες σε ασθενείς.

Δεδομένα από υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 100 mg dasatinib 30 λεπτά μετά από γεύμα με υψηλά λιπαρά, έδειξαν 14% αύξηση στη μέση AUC του dasatinib. Ένα γεύμα χαμηλών λιπαρών 30 λεπτά πριν από το dasatinib είχε ως αποτέλεσμα 21% αύξηση της μέσης AUC του dasatinib. Η παρατηρηθείσα επίδραση της τροφής δεν αντιπροσωπεύει κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση. Η μεταβλητότητα της έκθεσης του dasatinib είναι μεγαλύτερη υπό συνθήκες νηστείας (47% CV) σε σύγκριση με συνθήκες γεύματος χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (39% CV) και γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (32% CV).

Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού ασθενών, η μεταβλητότητα της έκθεσης του dasatinib εκτιμήθηκε ότι οφείλεται κυρίως στη μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας (44% CV) και σε μικρότερο βαθμό λόγω της μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στη βιοδιαθεσιμότητα και στην



κάθαρση (30% και 32% CV, αντίστοιχα). Η τυχαία διαχρονική μεταβλητότητα στην έκθεση δεν αναμένεται να επηρεάσει την συσσωρευτική έκθεση και την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

#### Κατανομή

Στους ασθενείς το dasatinib έχει μεγάλο φαινόμενο όγκο κατανομής (2.505 L), με συντελεστή διακύμανσης (CV% 93%), υποδηλώνοντας ότι το φαρμακευτικό προϊόν κατανέμεται εκτενώς στον εξωαγγειακό χώρο. Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις του dasatinib, η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 96% με βάση πειράματα *in vitro*.

#### Βιομετασχηματισμός

Το dasatinib μεταβολίζεται εκτενώς στους ανθρώπους με πολλά ένζυμα που εμπλέκονται στο σχηματισμό μεταβολιτών. Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν 100 mg dasatinib επισημασμένου με [<sup>14</sup>C], το αναλλοίωτο dasatinib αντιπροσώπευε το 29% της ραδιενέργειας που κυκλοφορούσε στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η μετρηθείσα ενεργότητα *in vitro*, δείχνουν ότι οι μεταβολίτες του dasatinib είναι απίθανο να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παρατηρηθείσα φαρμακολογία του προϊόντος. Το CYP3A4 είναι ένα μείζων ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό του dasatinib.

#### Αποβολή

Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής του dasatinib είναι 3 έως 5 ώρες. Η μέση φαινόμενη από στόματος κάθαρση είναι 363,8 L/hr (CV% 81,3%).

Η απέκκριση γίνεται κυρίως στα κόπρανα, κατά κύριο λόγο με τη μορφή μεταβολιτών. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση dasatinib επισημασμένου με [<sup>14</sup>C], περίπου το 89% της δόσης απεκκρίθη εντός 10 ημερών, με 4% και 85% ανάκτηση της ραδιενέργειας στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχως. Αναλλοίωτο dasatinib αποτελούσε το 0,1% και 19% της δόσης στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχως, με το υπόλοιπο της δόσης υπό μορφή μεταβολιτών.

#### Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης του dasatinib αξιολογήθηκε σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν μία δόση των 50 mg και σε 5 άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν μία δόση των 20 mg, συγκριτικά με υγιή άτομα κατ' αντιστοιχία που έλαβαν μία δόση dasatinib των 70 mg. Οι μέσες C<sub>max</sub> και AUC του dasatinib προσαρμοσμένες για τη δόση των 70 mg, μειώθηκαν κατά 47% και 8% αντίστοιχα σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι μέσες C<sub>max</sub> και AUC του dasatinib προσαρμοσμένες για τη δόση των 70 mg, μειώθηκαν κατά 43% και 28% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Το dasatinib και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται μέσω των νεφρών κατ' ελάχιστον.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του dasatinib έχει εκτιμηθεί σε 104 παιδιατρικούς ασθενείς με λευχαιμία ή συμπαγείς όγκους (72 ασθενείς έλαβαν δισκία και 32 ασθενείς έλαβαν σκόνη για πόσιμο εναιώρημα).

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς, η κανονικοποιημένη ως προς τη δόση έκθεση στο dasatinib (C<sub>avg</sub>, C<sub>min</sub> και C<sub>max</sub>) φαίνεται να είναι παρόμοια μεταξύ των 21 ασθενών με CP-XML και των 16 ασθενών με Ph+ OLL.

Μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας που αξιολόγησε τη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα έναντι του δισκίου αναφοράς σε 77 ενήλικους ασθενείς, έδειξε ότι η έκθεση στη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα ήταν κατά 19% χαμηλότερη σε σύγκριση με τα δισκία αναφοράς. Τα δεδομένα συγκέντρωσης σε 32 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν σκόνη για πόσιμο εναιώρημα σε δόση 72 mg/m<sup>2</sup> συνδυάστηκαν με τα δεδομένα για το δισκίο σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PPK), η οποία έδειξε ότι η έκθεση στη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα (όπως μετράται με τη χρονικά σταθμισμένη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση [C<sub>avgss</sub>]) σε δόση 72 mg/m<sup>2</sup> ήταν περίπου κατά 30% χαμηλότερη σε σύγκριση με το δισκίο των 60 mg/m<sup>2</sup>. Σε μια προσομοίωση βάσει μοντέλου PPK,

προβλέφθηκε ότι η σύσταση στηριζόμενη στο σωματικό βάρος δοσολογίας που αναφέρεται για τη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα, στην παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα, αναμένεται να παράσχει παρόμοια έκθεση με ένα δισκίο δόσης 60 mg/m<sup>2</sup>. Αυτά τα δεδομένα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εάν οι ασθενείς πρόκειται να μεταπηδήσουν από σκόνη για πόσιμο εναιώρημα σε δισκία ή αντιστρόφως.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας του dasatinib αξιολογήθηκε από μία σειρά *in vitro* και *in vivo* μελετών σε ποντικούς, αρουραίους, πιθήκους και κουνέλια.

Οι πρωτογενείς τοξικότητες παρουσιάστηκαν στο γαστρεντερικό, αιμοποιητικό και λεμφοειδές σύστημα. Η τοξικότητα του γαστρεντερικού καθόριζε τα όρια της δόσης στους αρουραίους και τους πιθήκους καθώς το έντερο ήταν σταθερά όργανο-στόχος. Στους αρουραίους, μικρές έως μέτριες μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων, συνοδεύτηκαν από μεταβολές στο μυελό των οστών. Παρόμοιες μεταβολές παρουσιάστηκαν στους πιθήκους σε μικρότερη συχνότητα. Η τοξικότητα του λεμφοειδούς στους αρουραίους συνίστατο από λεμφική εξάντληση των λεμφαδένων, του σπλήνα και του θύμου αδένου και μείωση των βαρών των λεμφικών οργάνων. Οι μεταβολές στο γαστρεντερικό, αιμοποιητικό και λεμφοειδές σύστημα ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι μεταβολές στα νεφρά των πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία μέχρι και για 9 μήνες περιορίστηκαν σε μία αύξηση της προσθήκης μεταλλικών ουσιών στα νεφρά. Παρατηρήθηκε αιμορραγία του δέρματος σε μία μελέτη οξείας, εφάπαξ δόσης από του στόματος σε πιθήκους αλλά δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων ούτε στους πιθήκους ούτε στους αρουραίους. Στους αρουραίους το dasatinib ανέστειλε τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro* και παρέτεινε το χρόνο της αιμορραγίας της επιδερμίδας *in vivo*, αλλά δεν προκάλεσε αυτόματα αιμορραγία.

Η δράση του dasatinib *in vitro* στους προσδιορισμούς ινών hERG και Purkinje έδειξε ένα δυναμικό για παράταση της καρδιακής κοιλιακής επαναπόλωσης (διάστημα QT). Ωστόσο, σε μία *in vivo* μελέτη εφάπαξ δόσης σε πιθήκους σε εγρήγορση που μετρήθηκαν εξ αποστάσεως, δεν υπήρξαν αλλαγές στο διάστημα QT ή τη μορφή του κύματος του ΗΚΓ.

Το dasatinib δεν ήταν μεταλλαξιογόνο σε *in vitro* προσδιορισμούς γραμμών βακτηριδιακών κυττάρων (Ames test) και δεν ήταν γονοτοξικό σε μία *in vivo* μελέτη μικροπυρήνων αρουραίων. Το dasatinib ήταν κλαστογόνο *in vitro* στη διαίρεση των κυττάρων Ωοθηκών Κινέζικων Χάμστερ (CHO).

Το dasatinib δεν επηρέασε την αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα σε συμβατική μελέτη γονιμότητας αρουραίων και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, ωστόσο επέφερε εμβρυϊκή θνητότητα σε επίπεδα δόσεων που προσέγγιζαν κλινικές εκθέσεις ανθρώπου. Σε μελέτες ανάπτυξης των εμβρύων, το dasatinib παρομοίως προκάλεσε εμβρυϊκή θνητότητα με σχετιζόμενες μειώσεις του μεγέθους των νεογνών των αρουραίων και σκελετικές εμβρυϊκές αλλοιώσεις τόσο σε αρουραίους όσο και σε κουνέλια. Αυτές οι επιδράσεις παρουσιάστηκαν σε δόσεις που δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα, υποδεικνύοντας ότι το dasatinib είναι εκλεκτικός τοξικός παράγοντας της αναπαραγωγής από το στάδιο της εμφύτευσης μέχρι την ολοκλήρωση της οργανογένεσης.

Σε ποντικούς, το dasatinib προκάλεσε ανοσοκαταστολή, η οποία ήταν δοσοεξαρτώμενη και αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με μείωση της δόσης και/ή μεταβολές στο δοσολογικό σχήμα. Το dasatinib είχε φωτοτοξικό δυναμικό σε έναν *in vitro* προσδιορισμό φωτοτοξικότητας ουδέτερης λήψης ερυθρού σε ινοβλάστη ποντικού. Το dasatinib θεωρήθηκε μη φωτοτοξικό *in vivo* μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση σε θηλυκούς άτριχους ποντικούς, σε εκθέσεις έως και 3πλάσιες της ανθρώπινης έκθεσης, μετά από χορήγηση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης (με βάση την AUC).

Σε μία μελέτη δύο ετών αξιολόγησης καρκινογένεσης, σε αρουραίους χορηγήθηκαν από το στόμα δόσεις dasatinib των 0,3, 1 και 3 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση είχε ως αποτέλεσμα το επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα (AUC) να είναι γενικά ισοδύναμο με την ανθρώπινη έκθεση στο συνιστώμενο

εύρος δόσεων εκκίνησης από 100 mg έως 140 mg ημερησίως. Σημειώθηκε μία στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συνδυασμένη επίπτωση σε καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και θηλώματα στη μήτρα και στον τράχηλο μήτρας στα θηλυκά που είχαν λάβει την υψηλή δόση και αδένωμα προστάτη στα αρσενικά που είχαν λάβει τη χαμηλή δόση. Η σχετικότητα των ευρημάτων στον άνθρωπο, από την μελέτη καρκινογένεσης στους αρουραίους δεν είναι γνωστή.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σακχαρόζη

Νατριούχος καρμελλόζη

Γαλάκτωμα σιμεθικόνης

αποτελούμενο από:

σιμεθικόνη,

πολυαιθυλενική γλυκόλη σορβιτάνης τριστεατικός εστέρας,

πολυαιθοξυλιωμένος στεατικός εστέρας,

γλυκερίδια,

μεθυλοκυτταρίνη,

ξανθανικό κόμμι,

βενζοϊκό οξύ,

σορβικό οξύ,

θειικό οξύ.

Τρυγικό οξύ

Κιτρικό τρινάτριο άνυδρο

Βενζοϊκό νάτριο (E211)

Πυριτικό υδρόφοβο κολλοειδές

Μείγμα γεύσης μούρων [που περιέχει βενζυλική αλκοόλη, διοξείδιο του θείου (E220)]

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Μη ανοιγμένη φιάλη

2 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση

Το πόσιμο εναιώρημα είναι σταθερό για 60 ημέρες. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Το ανασυσταθέν πόσιμο εναιώρημα που έχει αναμειχθεί με γάλα, γιαούρτι, χυμό μήλου ή πουρέ μήλου μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 25°C ή χαμηλότερη για 1 ώρα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία κάτω από 25°C.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη 120 mL από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, που περιέχει 33 g κόνεως για πόσιμο εναιώρημα.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη

Κάθε συσκευασία περιέχει επίσης πιεζόμενο προσαρμογέα φιάλης (PIBA) από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας και σύριγγα χορήγησης της δόσης από στόματος 12 mL (κύλινδρος σύριγγας από πολυπροπυλένιο και ράβδος εμβόλου σύριγγας από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) σε σφραγισμένη πλαστική θήκη.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η ανασύσταση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL πρέπει να πραγματοποιείται από τον φαρμακοποιό ή έμπειρο επαγγελματία υγείας προτού διανεμηθεί στον ασθενή. Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα αποτελείται από ένα μείγμα της δραστικής ουσίας και εκδόχων, που περιέχεται σε φιάλη προς ανασύσταση. Μετά την ανασύσταση, η φιάλη περιέχει 99 mL πόσιμου εναιωρήματος, εκ των οποίων τα 90 mL προορίζονται για τη δοσολογία και τη χορήγηση.

Συνιστάται η χρήση γαντιών από λατέξ ή νιτρίλιο κατά το χειρισμό ποσότητας κόνεως που έχει κατά λάθος χυθεί από τη φιάλη για την κατάλληλη απόρριψη, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος έκθεσης του δέρματος.

### Οδηγίες για την ανασύσταση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα

Η ανασύσταση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL πρέπει να γίνεται ως εξής:

Σημείωση: Αν πρέπει να ανασυσταθούν περισσότερες από μία φιάλες, να ολοκληρώνετε την ανασύσταση μίας φιάλης κάθε φορά.

Να πλένετε τα χέρια σας πριν αρχίσετε την ανασύσταση. Αυτή η διαδικασία πρέπει να πραγματοποιείται σε καθαρή επιφάνεια.

Βήμα 1: Κτυπήστε απαλά τον πάτο κάθε φιάλης (που περιέχει 33 g κόνεως για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL) για να απελευθερωθεί η σκόνη. Αφαιρέστε το πώμα ασφαλείας για παιδιά και το αλουμινένιο κάλυμμα. Προσθέστε 77,0 mL κεκαθαρμένου ύδατος μεμιάς στη φιάλη και κλείστε την ερμητικά με το καπάκι.

Βήμα 2: Αναποδογυρίστε αμέσως τη φιάλη και ανακινήστε έντονα για 60 δευτερόλεπτα τουλάχιστον ώστε να προκύψει ένα ομοιογενές εναιώρημα. Εάν εξακολουθούν να υπάρχουν ορατοί σβώλοι, συνεχίστε την ανακίνηση έως ότου δεν είναι πλέον ορατοί σβώλοι. Η ανασύσταση με αυτό τον τρόπο παράγει 90 mL διαλύματος (χορηγούμενος όγκος) που περιέχουν 10 mg/mL πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL.

Βήμα 3: Αφαιρέστε το πώμα, εισάγετε τον πιεζόμενο προσαρμογέα φιάλης (PIBA) στο λαιμό της φιάλης και κλείστε την ερμητικά με το πώμα ασφαλείας για παιδιά.

Βήμα 4: Αναγράψτε την ημερομηνία λήξεως του ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος στην ετικέτα της φιάλης (η ημερομηνία λήξεως του ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος είναι 60 ημέρες από την ημερομηνία της ανασύστασης).

Βήμα 5: Δώστε τη φιάλη με το PIBA, το φύλλο οδηγιών χρήσης και τη σύριγγα χορήγησης της δόσης από στόματος στον ασθενή ή στο φροντιστή, μέσα στην αρχική συσκευασία. Υπενθυμίστε στον ασθενή ή στο φροντιστή να ανακινεί δυνατά τη φιάλη πριν από κάθε χρήση.

### Οδηγίες για τη χορήγηση στον ασθενή

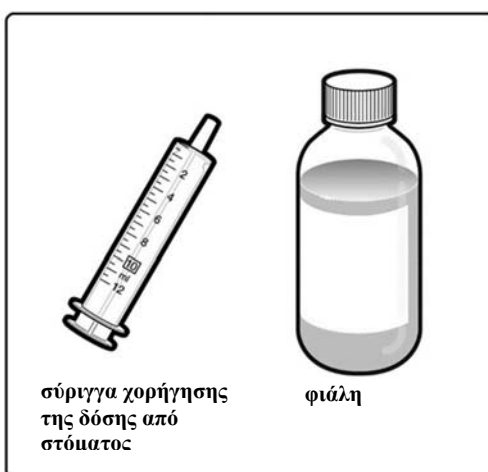
- Να παίρνετε το πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL με άδειο ή γεμάτο στομάχι.
- Να πλένετε τα χέρια σας πριν και μετά από κάθε χρήση.
- Να φυλάσσετε το ανασυσταθέν πόσιμο εναιώρημα σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.
- Ελέγξτε τη συνολική συνταγογραφηθείσα δόση και καθορίστε τον αριθμό των χιλιοστόλιτρων (mL) που θα χρειαστείτε.
- Εάν η απαιτούμενη ποσότητα είναι μεγαλύτερη από 11 mL, πρέπει να μοιραστεί σε 2 δόσεις όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 16.

**Πίνακας 16:** Πώς να μοιράσετε μια δόση πόσιμου εναιωρήματος που είναι μεγαλύτερη από 11 mL

Συνολική συνταγογραφηθείσα δόση (mL)	Πρώτη δόση (mL)	Δεύτερη δόση (mL)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Πριν ετοιμάσετε μια δόση πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL για χορήγηση στον ασθενή, να έχετε τις εξής προμήθειες:

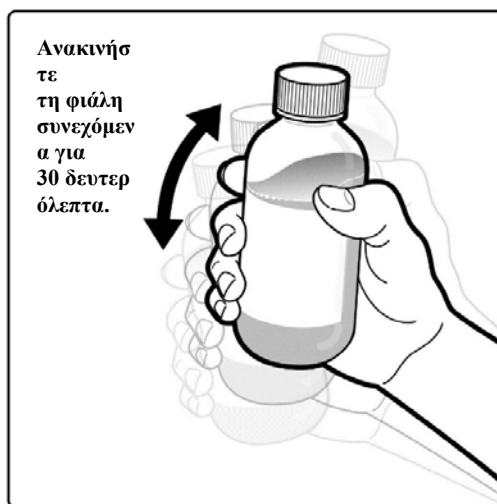
- Χαρτοπετσέτα
- 1 φιάλη πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL που περιέχει ένα λευκό προς ανοικτό κίτρινο εναιώρημα.
- Σύριγγα χορήγησης της δόσης από στόματος 12 mL που παρέχεται με τη φιάλη.
- Ένα μικρό δοχείο με νερό για να ξεπλύνετε τη σύριγγα.



Ετοιμάστε προσεκτικά το πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL για χορήγηση, μετρήστε τη δόση και γεμίστε τη σύριγγα, με αυτό τον τρόπο:

1. Αναμίξτε το πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL στην κλειστή φιάλη ανακινώντας για 30 δευτερόλεπτα.

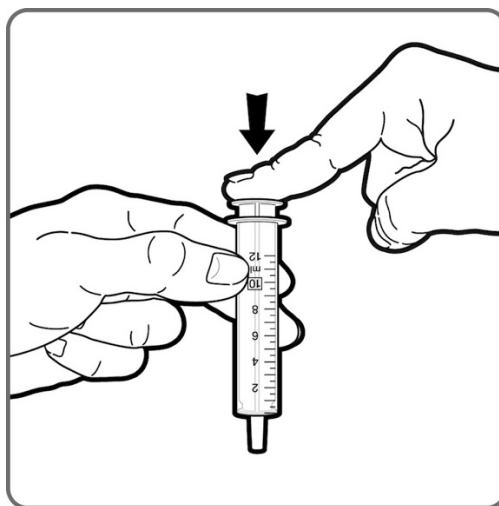
- Ανακινείτε καλά πριν από κάθε χρήση.



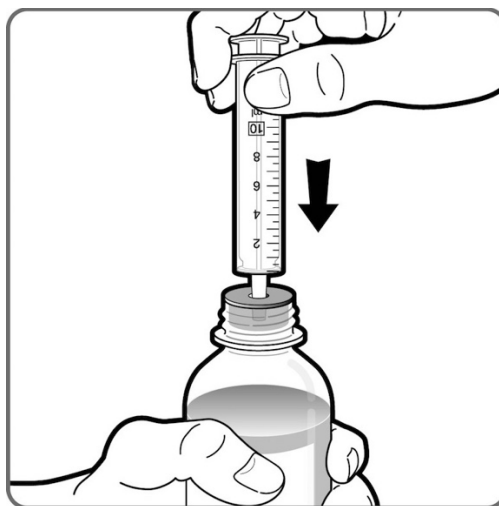
2. Αφαιρέστε το κάλυμμα από τη φιάλη. Βεβαιωθείτε ότι ο προσαρμογέας που παρέχεται στη φιάλη για την τοποθέτηση της σύριγγας είναι καλά πιεσμένος μέσα στη φιάλη.



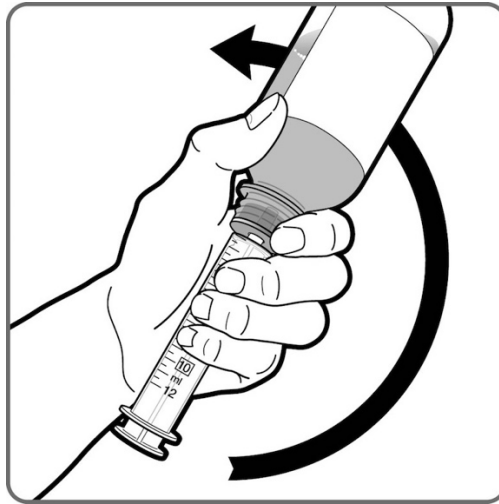
3. Κοιτάξτε τις ενδείξεις στο πλάι της σύριγγας για να δείτε πόσο πρέπει να τη γεμίσετε πριν ξεκινήσετε. Λάβετε υπόψη ότι οι ενδείξεις στη σύριγγα εκφράζονται σε mL. Βρείτε την ένδειξη που αντιστοιχεί στη δόση που συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Πριν από κάθε χρήση, βεβαιωθείτε ότι το έμβολο της σύριγγας είναι πλήρως κατεβασμένο μέσα στον κύλινδρο της σύριγγας.



4. Με τη φιάλη σε κατακόρυφη θέση, εισάγετε σταθερά το άκρο της σύριγγας στον προσαρμογέα της φιάλης.

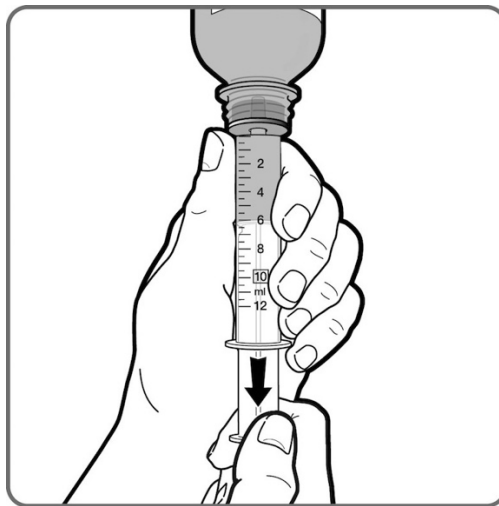


5. Κρατώντας το άκρο της σύριγγας σταθερά μέσα στη φιάλη, γυρίστε τη φιάλη με τη σύριγγα ανάποδα.

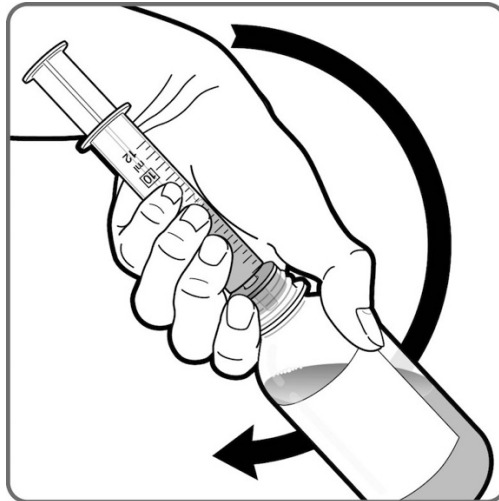


6. Αντλήστε αργά την ποσότητα πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL που πρέπει να χορηγηθεί, τραβώντας το έμβολο της σύριγγας μέχρι να φθάσει στην ένδειξη της συνταγογραφηθείσας δόσης.

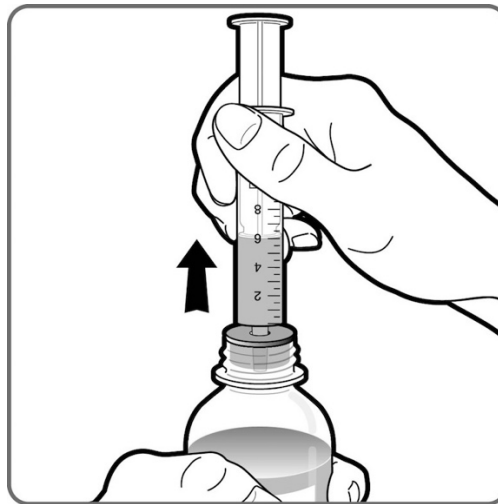
- Κρατήστε το έμβολο για να μην μετακινηθεί. Μπορεί να υπάρχει ένα κενό όταν τραβάτε το έμβολο πίσω στον κύλινδρο.
- Αν δεν μπορείτε να γεμίσετε τη σύριγγα με μία φιάλη, χρησιμοποιήστε τη δεύτερη φιάλη για να συμπληρωθεί η πλήρης συνταγογραφηθείσα δόση. Φροντίστε να ανακινήσετε τη δεύτερη φιάλη πριν από τη χρήση.



7. Κρατώντας το άκρο της σύριγγας σταθερά μέσα στη φιάλη, γυρίστε τη φιάλη με τη σύριγγα σε κατακόρυφη θέση πάλι.



8. Αφαιρέστε τη σύριγγα από τη φιάλη, προσέχοντας να μην συμπιέσετε το έμβολο.



9. Με τον ασθενή σε όρθια θέση, τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας στο στόμα ανάμεσα στο πλάι του στόματος και τη γλώσσα. Σπρώξτε αργά το έμβολο προς τα κάτω μέχρι να χορηγηθεί όλη η δόση.

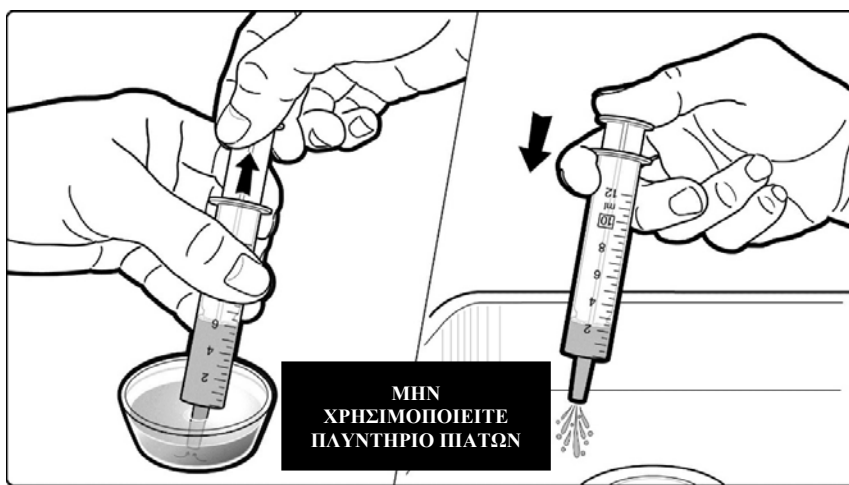
- Ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής έχει καταπιεί όλη τη δόση.
- Αν χρειάζεται μια δεύτερη δόση για να συμπληρωθεί η συνολική συνταγογραφηθείσα δόση, επαναλάβετε τα βήματα 3 έως 10.
- Ξαναβάλτε το πώμα στη φιάλη και κλείστε ερμητικά. Φυλάσσετε το προϊόν σε κατακόρυφη θέση.





10. Να πλένετε το εξωτερικό και το εσωτερικό της σύριγγας με νερό και να την αφήνετε να στεγνώνει μετά από κάθε χρήση, για να την χρησιμοποιήσετε ξανά την επόμενη ημέρα.

- **Μην πλένετε τη σύριγγα σε πλυντήριο πιάτων.**

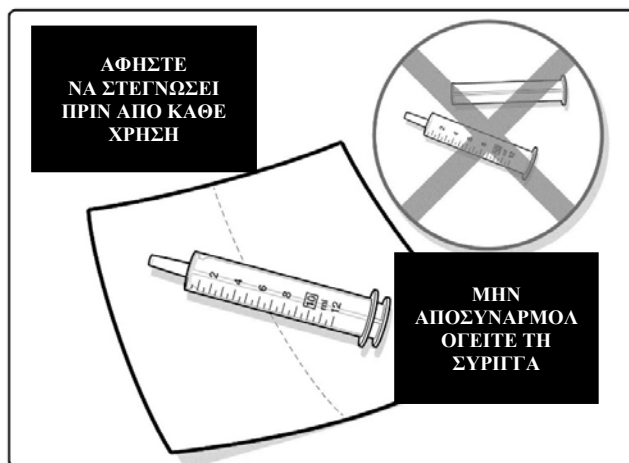


- **Μην αποσυναρμολογείτε τη σύριγγα προς αποφυγή φθοράς.**

11. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 5, 'Πώς να φυλάσσετε το SPRYCEL') για οδηγίες σχετικά με την απόρριψη αχρησιμοποίητου φαρμάκου, της σύριγγας και της φιάλης.

Μόλις ανασυσταθεί, το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας αποκλειστικά τη σύριγγα χορήγησης της δόσης από στόματος που παρέχεται σε κάθε συσκευασία. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για πιο λεπτομερείς οδηγίες χρήσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.



## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/363/016

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Νοεμβρίου 2006

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουλίου 2016

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

SPRYCEL επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ιρλανδία

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Ιταλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

SPRYCEL 10 mg/mL κόκκους για πόσιμο εναιώρημα  
Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories  
Unit 12 & 15, Distribution Centre  
Shannon Industrial Estate  
Shannon, Co. Clare, V14 DD39  
Ιρλανδία

**B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

▪ **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▪ **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
dasatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 20 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφόρηση.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/363/004 - 56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (κυψέλες)  
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (κυψέλες μονάδας δόσης)  
EU/1/06/363/001 - 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (φιάλη)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό Κουτί:  
sprycel 20 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό Κουτί:  
Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό Κουτί:  
PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 20 mg δισκία  
dasatinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

συσκευασία ημερολογίου:

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 50 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
dasatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 50 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφόρηση.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/363/005 - 56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (κυψέλες)  
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (κυψέλες μονάδας δόσης)  
EU/1/06/363/002 - 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (φιάλη)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό Κουτί:  
sprycel 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό Κουτί:  
Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό Κουτί:  
PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 50 mg δισκία  
dasatinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

συσκευασία ημερολογίου:

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 70 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
dasatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 70 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφόρηση.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/363/006 - 56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (κυψέλες)  
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (κυψέλες μονάδας δόσης)  
EU/1/06/363/003 - 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (φιάλη)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό Κουτί:  
sprycel 70 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό Κουτί:  
Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό Κουτί:  
PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 70 mg δισκία  
dasatinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

συσκευασία ημερολογίου:

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 80 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
dasatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 80 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφόρηση.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (κυνέλες μονάδας δόσης)  
EU/1/06/363/012 - 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (φιάλη)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό Κουτί:  
sprycel 80 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό Κουτί:  
Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό Κουτί:  
PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 80 mg δισκία  
dasatinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
dasatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 100 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφόρηση.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (κυνέλες μονάδας δόσης)  
EU/1/06/363/010 - 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (φιάλη)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό Κουτί:  
sprycel 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό Κουτί:  
Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό Κουτί:  
PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 100 mg δισκία  
dasatinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 140 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
dasatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 140 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφόρηση.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (κυνέλες μονάδας δόσης)  
EU/1/06/363/014 - 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (φιάλη)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό Κουτί:  
sprycel 140 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό Κουτί:  
Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό Κουτί:  
PC:  
SN:  
NN:



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 140 mg δισκία  
dasatinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SPRYCEL 10 mg/mL κόνις για πόσιμο εναιώρημα  
dasatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μία φιάλη κόνεως για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 990 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).  
Μετά την ανασύσταση, μία φιάλη περιέχει 99 mL πόσιμου εναιωρήματος. Κάθε mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 10 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Εκδοχα: περιέχει σακχαρόζη, νάτριο, βενζοϊκό νάτριο, βενζοϊκό οξύ, βενζυλική αλκοόλη και διοξείδιο του θείου (E220).

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφόρηση.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα

Εξωτερικό κουτί:

1 φιάλη των 33 g κόνεως

1 προσαρμογέας φιάλης

1 σύριγγα χορήγησης της δόσης από στόματος

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για χρήση από στόματος κατόπιν ανασύστασης.

Μετά την ανασύσταση, να ανακινείτε καλά τη φιάλη πριν από κάθε χρήση.

Να χρησιμοποιείτε τη σύριγγα χορήγησης της δόσης από στόματος που περιλαμβάνεται στη συσκευασία.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Κόνις: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία κάτω από 25°C.

Μετά την ανασύσταση: Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Απορρίψτε το αχρησιμοποίητο εναιώρημα 60 ημέρες μετά την ανασύσταση.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/363/016

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό Κουτί:  
sprycel 10 mg/mL

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό Κουτί:  
Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό κουτί:

PC:

SN:

NN:

## **Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**SPRYCEL 20 mg** δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
**SPRYCEL 50 mg** δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
**SPRYCEL 70 mg** δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
**SPRYCEL 80 mg** δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
**SPRYCEL 100 mg** δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
**SPRYCEL 140 mg** δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
dasatinib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το SPRYCEL και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SPRYCEL
3. Πώς να πάρετε το SPRYCEL
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το SPRYCEL
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το SPRYCEL και ποια είναι η χρήση του**

Το SPRYCEL περιέχει τη δραστική ουσία dasatinib. Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ) σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 1 έτους.. Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκοκυττάρων. Αυτά τα λευκοκύτταρα συνήθως βοηθούν τον οργανισμό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις. Στα άτομα με ΧΜΛ, λευκοκύτταρα που ονομάζονται κοκκιοκύτταρα αρχίζουν να αυξάνονται εκτός ελέγχου. Το SPRYCEL παρεμποδίζει την αύξηση αυτών των λευχαιμικών κυττάρων.

Το SPRYCEL χρησιμοποιείται επίσης για την αντιμετώπιση της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ), θετικής για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 1 έτους τουλάχιστον, και της λεμφοειδούς βλαστικής ΧΜΛ σε ενήλικες που δεν επωφελούνται από προηγούμενες θεραπείες. Σε άτομα με ΟΛΛ, λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά γρήγορα και ζουν για υπερβολικά μεγάλο χρονικό διάστημα. Το SPRYCEL παρεμποδίζει την αύξηση αυτών των λευχαιμικών κυττάρων.

Εάν έχετε ερωτήσεις για το πώς δουλεύει το SPRYCEL ή γιατί αυτό το φάρμακο συνταγογραφήθηκε για εσάς, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SPRYCEL**

**Μην πάρετε το SPRYCEL**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο dasatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

**Σε περίπτωση που πιθανόν να είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.**

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το SPRYCEL

- εάν παίρνετε **φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος** ή για την πρόληψη θρόμβων (βλέπε "Άλλα φάρμακα και SPRYCEL")
- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν, κάποιο πρόβλημα ήπατος ή καρδιάς
- εάν αρχίζετε να έχετε **δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο στήθος, ή βήχα** όταν παίρνετε το SPRYCEL: αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη κατακράτησης υγρών στον πνεύμονα ή το στήθος (που μπορεί να είναι συχνότερο σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω), ή λόγω αλλαγών των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τους πνεύμονες
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή το SPRYCEL θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν παρουσιάσετε μώλωπα, αιμορραγία, πυρετό, κόπωση και σύγχυση όταν παίρνετε το SPRYCEL, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη βλάβης των αιμοφόρων αγγείων γνωστή ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA).

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας προκειμένου να ελέγχει εάν το SPRYCEL έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Θα κάνετε επίσης τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το SPRYCEL.

## Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Η εμπειρία με τη χρήση του SPRYCEL σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι περιορισμένη. Η αύξηση των οστών και η ανάπτυξη θα παρακολουθούνται στενά σε παιδιά που λαμβάνουν SPRYCEL.

## Άλλα φάρμακα και SPRYCEL

**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η διαχείριση του SPRYCEL γίνεται κυρίως στο ήπαρ. Ορισμένα φάρμακα πιθανόν να επιδράσουν στο αποτέλεσμα του SPRYCEL όταν λαμβάνονται μαζί.

## Αυτά τα φάρμακα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται με το SPRYCEL:

- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη - αυτά είναι **αντιμυκητιασικά φάρμακα**
- ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη - αυτά είναι **αντιβιοτικά**
- ριτοναβίρη - αυτό είναι ένα **αντι-ικό φάρμακο**
- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη - αυτά αποτελούν θεραπείες για την **επιληψία**
- ριφαμπικίνη - αυτό αποτελεί μία θεραπεία για τη **φυματίωση**
- φαμοτιδίνη, ομεπραζόλη - αυτά είναι φάρμακα που **μειώνουν τα οξέα του στομάχου**
- βότανο St. John's - φυτικό παρασκεύασμα που λαμβάνεται χωρίς συνταγή και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **κατάθλιψης** και άλλων παθήσεων (γνωστό επίσης ως *Hypericum perforatum*)

**Μην παίρνετε** φάρμακα που εξουδετερώνουν τα οξέα του στομάχου (**αντιόξινα** όπως το υδροξείδιο του αργιλίου ή το υδροξείδιο του μαγνησίου) στις **2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη λήψη του SPRYCEL.**

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος ή προλαμβάνουν τους θρόμβους.

## Το SPRYCEL με τροφή και ποτό

Μην πάρετε το SPRYCEL μαζί με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ.

## Κύηση και θηλασμός

**Εάν είστε έγκυος** ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, **ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Το SPRYCEL δεν προορίζεται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** εκτός εάν είναι

απολύτως απαραίτητο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τον πιθανό κίνδυνο λήψης του SPRYCEL κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες που παίρνουν το SPRYCEL θα ενημερωθούν για τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

**Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.** Πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό όσο παίρνετε το SPRYCEL.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Προσέξτε ιδιαίτερα όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα σε περίπτωση που αισθανθείτε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη και θαμπή όραση.

### **Το SPRYCEL περιέχει λακτόζη**

Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε μιάδυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το SPRYCEL**

Το SPRYCEL θα συνταγογραφείται για εσάς αποκλειστικά από ένα γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της λευχαιμίας. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Το SPRYCEL συνταγογραφείται για ενήλικες και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 1 έτους.

**Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικους ασθενείς με χρόνιας φάσης ΧΜΛ είναι 100 mg μία φορά ημερησίως.**

**Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικους ασθενείς με επιταχυνόμενη ΧΜΛ ή σε βλαστική κρίση ή Ph+ ΟΛΛ είναι 140 mg μία φορά ημερησίως.**

**Η δόση για παιδιά με χρόνιας φάσης ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ στηρίζεται στο σωματικό βάρος.** Το SPRYCEL χορηγείται από στόματος μία φορά ημερησίως σε μορφή δισκίων SPRYCEL ή σε μορφή κόκκου για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL. Τα δισκία SPRYCEL δεν συνιστώνται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg και ασθενείς που δεν είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόκκος για πόσιμο εναιώρημα. Η δόση ενδέχεται να τροποποιηθεί κατά την αλλαγή σκευασμάτων (δηλ., μεταξύ δισκίων και κόκκου για πόσιμο εναιώρημα), ως εκ τούτου δεν πρέπει να αλλάζετε σκευάσματα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποιο είναι το κατάλληλο σκεύασμα και η κατάλληλη δόση με βάση το σωματικό σας βάρος, τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η δόση έναρξης του SPRYCEL για παιδιά υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος όπως αναφέρεται κατωτέρω:

<b>Σωματικό Βάρος (kg)<sup>a</sup></b>	<b>Ημερήσια Δόση (mg)</b>
10 έως λιγότερο από 20 kg	40 mg
20 έως λιγότερο από 30 kg	60 mg
30 έως λιγότερο από 45 kg	70 mg
τουλάχιστον 45 kg	100 mg

<sup>a</sup> Το δισκίο δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόκκος για πόσιμο εναιώρημα.

Δεν υπάρχει δοσολογική σύσταση για τη χρήση του SPRYCEL σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Με βάση την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει υψηλότερη, χαμηλότερη ή ακόμη και διακοπή της θεραπείας για λίγο. Για υψηλότερες ή χαμηλότερες δόσεις μπορεί χρειαστεί να πάρετε συνδυασμό δισκίων διαφορετικών περιεκτικότητων.



**Τα δισκία μπορεί να διατίθενται σε συσκευασίες ημερολογιακών κυψελών.** Πρόκειται για κυψέλες, με αναγραφή των ημερών της εβδομάδας. Υπάρχουν βέλη που υποδεικνύουν το επόμενο δισκίο που πρέπει να πάρετε σύμφωνα με το πρόγραμμα της αγωγής σας.

#### **Πώς να πάρετε το SPRYCEL**

**Πάρτε τα δισκία σας την ίδια ώρα κάθε μέρα.** Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Μην τα θρυμματίζετε, μην τα κόβετε και μην τα μασάτε. Μην παίρνετε διαλυμένα δισκία. Δεν μπορείτε να είστε σίγουροι ότι θα πάρετε τη σωστή δόση εάν θρυμματίσετε, κόψετε, μασήσετε ή διαλύσετε τα δισκία. Τα δισκία SPRYCEL μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς φαγητό.

#### **Ειδικές οδηγίες χειρισμού για το SPRYCEL**

Είναι απίθανο να σπάσουν τα δισκία SPRYCEL. Αλλά αν σπάσουν θα πρέπει άτομα εκτός του ασθενούς να χρησιμοποιήσουν γάντια κατά τον χειρισμό του SPRYCEL.

#### **Για πόσο χρόνο θα παίρνετε το SPRYCEL**

Παίρνετε το SPRYCEL καθημερινά μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας ενημερώσει να σταματήσετε. Σιγουρευτείτε ότι παίρνετε το SPRYCEL για όσο χρονικό διάστημα σας συνταγογραφήθηκε.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση SPRYCEL από την κανονική**

Εάν λάβατε τυχαία περισσότερα δισκία, ενημερώστε τον γιατρό σας **αμέσως**. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το SPRYCEL**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στον κανονικό της χρόνο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

- **Τα ακόλουθα μπορεί να είναι συμπτώματα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών:**
- εάν εσείς έχετε πόνο στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή, βήχα και λιποθυμία
- εάν εσείς παρουσιάσετε **αναπάντεχη αιμορραγία ή μώλωπα** χωρίς να έχετε τραυματισθεί
- εάν εσείς παρατηρήσετε αίμα στον έμετό σας, στα κόπρανα ή στα ούρα, ή έχετε μαύρα κόπρανα
- εάν εσείς έχετε **σημάδια λοιμώξεων** όπως πυρετό, ισχυρά ρίγη
- εάν έχετε πυρετό, πόνο στο στόμα ή στο λαιμό, σχηματισμό φλυκταινών ή απολέπιση στο δέρμα σας και/ή βλεννώδεις μεμβράνες

**Ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας** αν παρατηρήσετε κάποια από τα παραπάνω.

#### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- **Λοιμώξεις** (περιλαμβανομένων βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών)
- **Καρδιά και πνεύμονες:** δύσπνοια
- **Προβλήματα πέψης:** διάρροια, αίσθηση αδιαθεσίας ή αδιαθεσία (ναυτία, έμετος)
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμοί, γενικές:** δερματικό εξάνθημα, πυρετός, οίδημα γύρω από το πρόσωπο, τα χέρια και τα πόδια, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης ή εξασθένισης, αιμορραγία
- **Πόνος:** πόνος στους μυς (κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας), πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος)
- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία), αναιμία, υγρό γύρω από τους πνεύμονες

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- **Λοιμώξεις:** πνευμονία, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα (συμπεριλαμβανομένου του κυτταρομεγαλοϊού-CMV), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, σοβαρή λοίμωξη του αίματος ή των ιστών (περιλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων με μοιραίες καταλήξεις)
- **Καρδιά και πνεύμονες:** αίσθημα παλμών, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αδύναμος καρδιακός μυς, υψηλή αρτηριακή πίεση, αυξημένη αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες, βήχας
- **Προβλήματα πέψης:** διαταραχές όρεξης, διαταραχές γεύσης, φουσκωμένη ή διογκωμένη κοιλιά (κοιλία), φλεγμονή του παχέος εντέρου, δυσκοιλιότητα, καύσος στομάχου, εξέλκωση του στόματος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους, γαστρίτιδα
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμοί, γενικές:** αιμοδία δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ακμή, φλεγμονή του δέρματος, επίμονος θόρυβος στα αυτιά, απώλεια μαλλιών, υπερβολική εφίδρωση, οπτική διαταραχή (περιλαμβανομένης θαμπής όρασης και μειωμένης όρασης), ξηροφθαλμία, μώλωπας, κατάθλιψη, αυπνία, έξαψη, ζάλη, ανορεξία, υπνηλία, γενικευμένο οίδημα
- **Πόνος:** πόνος των αρθρώσεων, μυϊκή αδυναμία, πόνος στο στήθος, πόνος γύρω από τα χέρια και τα πόδια, ρίγη, δυσκαμψία σε μύες και αρθρώσεις, μυϊκός σπασμός
- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** υγρό γύρω από την καρδιά, υγρό στους πνεύμονες, αρρυθμία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

- **Καρδιά και πνεύμονες:** καρδιακή προσβολή (περιλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης), φλεγμονή της εσωτερικής μεμβράνης (ινώδης σάκος) γύρω από την καρδιά, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, θωρακικό άλγος λόγω έλλειψης τροφοδοσίας αίματος στην καρδιά (στηθάγχη), χαμηλή αρτηριακή πίεση, στένωση των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή, άσθμα, αυξημένη πίεση αίματος στις αρτηρίες (αιμοφόρα αγγεία) των πνευμόνων
- **Προβλήματα πέψης:** φλεγμονή του παγκρέατος, πεπτικό έλκος, φλεγμονή του τροφικού σωλήνα, οίδημα της κοιλιάς (κοιλιακής χώρας), σχισμή του δέρματος στον πρωκτικό σωλήνα, δυσκολία στην κατάποση, φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, αποκλεισμός των χοληφόρων, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (μία πάθηση κατά την οποία τα οξέα και τα λοιπά περιεχόμενα του στομάχου ανεβαίνουν στον οισοφάγο και στο φάρυγγα)
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμός, γενικές:** αλλεργική αντίδραση περιλαμβανομένης ευαίσθητων, κόκκινων εξογκωμάτων στο δέρμα (οζώδες ερύθημα), άγχος, σύγχυση, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, μειωμένη γενετήσια ορμή, λιποθυμία, τρόμος, φλεγμονή του ματιού η οποία προκαλεί ερυθρότητα ή πόνο, μία δερματική νόσο χαρακτηριζόμενη από ευαίσθητες, κόκκινες, καλά καθορισμένες κηλίδες με ξαφνική έναρξη πυρετού και αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων (ουδετεροφιλική δερμάτωση), απώλεια της ακοής, ευαισθησία στο φως, οπτική δυσλειτουργία, αυξημένη δακρύρροια, διαταραχή στο χρώμα του δέρματος, φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα, δερματικό έλκος, φλύκταινες του δέρματος, διαταραχή των ονύχων, διαταραχή του τριχώματος, σύνδρομο χειρός-ποδός, νεφρική ανεπάρκεια, συγχουρία, διόγκωση στήθους στους άνδρες, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, γενική αδυναμία και δυσφορία, χαμηλή θυρεοειδική λειτουργία, απώλεια της ισορροπίας κατά τη βάδιση, οστεονέκρωση (μία νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της ροής του αίματος στα οστά και μπορεί να προκαλέσει απώλεια και νέκρωση του οστίτη ιστού), αρθρίτιδα, διόγκωση του δέρματος σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος
- **Πόνος:** φλεγμονή φλέβας που μπορεί να προκαλέσει ερυθρότητα, ευαισθησία και οίδημα, φλεγμονή του τένοντα
- **Εγκέφαλος:** απώλεια μνήμης
- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξέτασης αίματος και πιθανώς επηρεασμένη νεφρική λειτουργία προκληθείσα από τα προϊόντα λύσης του όγκου (σύνδρομο λύσης όγκου), χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στο αίμα, χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων (έναν τύπος λευκοκυττάρων) στο αίμα, υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, διόγκωση των λεμφαδένων, αιμορραγία στον εγκέφαλο, ανωμαλία της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς, διόγκωση καρδιάς, φλεγμονή του ήπατος, πρωτεΐνη στα ούρα, αυξημένη κρεατινίνη φωσφοκινάσης (ένα ένζυμο που κυρίως βρίσκεται στην καρδιά, εγκέφαλο και σκελετικούς

μύες), αυξημένη τροπονίνη (ένα ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στην καρδιά και στους σκελετικούς μύες), αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (ένα ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ)

#### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)**

- **Καρδιά και πνεύμονες:** διόγκωση της δεξιάς κοιλίας στην καρδιά, φλεγμονή του καρδιακού μυός, σύνολο παθολογικών καταστάσεων που προκύπτουν από τον αποκλεισμό της παροχής αίματος στον καρδιακό μυ (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο), καρδιακή ανακοπή (διακοπή της παροχής αίματος από την καρδιά), στεφανιαία (καρδιακή) νόσος, φλεγμονή του ιστού που καλύπτει την καρδιά και τους πνεύμονες, θρόμβοι στο αίμα, θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες
- **Προβλήματα πέψης:** απώλεια ζωτικών θρεπτικών ουσιών όπως πρωτεΐνη από το πεπτικό σας σύστημα, απόφραξη εντέρου, συρίγγιο στον πρωκτό (ένα μη φυσιολογικό άνοιγμα από τον πρωκτό προς το δέρμα γύρω από τον πρωκτό), νεφρική δυσλειτουργία, διαβήτης
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμός, γενικές:** σπασμός, φλεγμονή του οπτικού νεύρου που μπορεί να προκαλέσει μία πλήρης ή μερική απώλεια όρασης, κυανές-ιώδεις κηλίδες του δέρματος, μη φυσιολογικά υψηλή θυρεοειδική λειτουργία, φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος, αταξία (μία πάθηση που σχετίζεται με έλλειψη μυϊκού συντονισμού), δυσκολία στη βάρδιση, αποβολή, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος, ίνωση του δέρματος
- **Εγκέφαλος:** εγκεφαλικό επεισόδιο, επεισόδιο προσωρινής νευρολογικής δυσλειτουργίας που προκλήθηκε από απώλεια της ροής αίματος, παράλυση προσωπικού νεύρου, άνοια
- **Ανοσοποιητικό σύστημα:** σοβαρή αλλεργική αντίδραση
- **Μυοσκελετικό σύστημα και συνδετικός ιστός:** καθυστερημένη σύγκλιση των στρογγυλεμένων άκρων που σχηματίζουν αρθρώσεις (επιφύσεις), βραδύτερη ή καθυστερημένη αύξηση

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)**

- Φλεγμονή στους πνεύμονες,
- Αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου η οποία μπορεί να προκαλέσει θάνατο,
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μία ηπατική λοίμωξη),
- Μία αντίδραση με πυρετό, φλύκταινες στο δέρμα και εξέλκωση των βλεννοδών μεμβρανών.
- Νόσος των νεφρών με συμπτώματα συμπεριλαμβανοντας το οίδημα και τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων όπως πρωτεΐνη στα ούρα και χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης στο αίμα.
- Βλάβη των αιμοφόρων αγγείων γνωστή ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ), συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων και του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα

Ο γιατρός σας θα ελέγξει ορισμένες από τις ενέργειες αυτές κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το SPRYCEL**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης, στην κυνήλη ή στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το SPRYCEL

- Η δραστική ουσία είναι το dasatinib. Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg ή 140 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - *Πυρήνας του δισκίου:* μονοϋδρική λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 "Το SPRYCEL περιέχει λακτόζη"), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο
  - *Υμένιο επικάλυψης:* προμελλόζη, διοξειδίο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400

### Εμφάνιση του SPRYCEL και περιεχόμενα της συσκευασίας

SPRYCEL 20 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλό με την ένδειξη "BMS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "527" στην άλλη πλευρά.

SPRYCEL 50 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, οβάλ με την ένδειξη "BMS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "528" στην άλλη πλευρά.

SPRYCEL 70 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλό με την ένδειξη "BMS" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "524" στην άλλη πλευρά.

SPRYCEL 80 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, τριγωνικό με την ένδειξη "BMS 80" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "855" στην άλλη πλευρά.

SPRYCEL 100 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, οβάλ με την ένδειξη "BMS 100" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "852" στην άλλη πλευρά.

SPRYCEL 140 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, στρογγυλό με την ένδειξη "BMS 140" εγχάρακτη στη μία πλευρά και "857" στην άλλη πλευρά.

Το SPRYCEL 20 mg, 50 mg, ή 70 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε 4 κυψέλες ημερολογιακού τύπου των 14 δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο η κάθε μία και σε κουτιά που περιέχουν 60 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης. Διατίθεται επίσης σε φιάλες με πόμα ασφαλείας για παιδιά που περιέχουν 60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη.

Το SPRYCEL 80 mg, 100 mg ή 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης. Διατίθεται επίσης σε φιάλες με πόμα ασφαλείας για παιδιά που περιέχουν 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867  
Ιρλανδία

**Παρασκευαστής**

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

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 356 23976333

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

**Nederland**

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 66164750

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

<http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### SPRYCEL 10 mg/mL κόνις για πόσιμο εναιώρημα dasatinib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το SPRYCEL και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SPRYCEL
3. Πώς να πάρετε το SPRYCEL
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το SPRYCEL
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ SPRYCEL ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ**

Το SPRYCEL περιέχει τη δραστική ουσία dasatinib. Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ) και της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ), θετικής για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+) σε έφηβους και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 1 έτους. Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκοκυττάρων. Αυτά τα λευκοκύτταρα συνήθως βοηθούν τον οργανισμό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις. Στα άτομα με ΧΜΛ, λευκοκύτταρα που ονομάζονται κοκκιοκύτταρα αρχίζουν να αυξάνονται εκτός ελέγχου. Το SPRYCEL παρεμποδίζει την αύξηση αυτών των λευχαιμικών κυττάρων.

Εάν έχετε ερωτήσεις για το πώς δουλεύει το SPRYCEL ή γιατί αυτό το φάρμακο συνταγογραφήθηκε για εσάς ή το παιδί σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

#### **2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ SPRYCEL**

**Μην πάρετε το SPRYCEL**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο dasatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

**Σε περίπτωση που πιθανόν να είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.**

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το SPRYCEL

- εάν παίρνετε **φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος** ή για την πρόληψη θρόμβων (βλέπε "Άλλα φάρμακα και SPRYCEL")
- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν, κάποιο πρόβλημα ήπατος ή καρδιάς
- εάν αρχίζετε να έχετε **δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο στήθος, ή βήχα** όταν παίρνετε το SPRYCEL: αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη κατακράτησης υγρών στον πνεύμονα ή το στήθος (που μπορεί να είναι συχνότερο σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω), ή λόγω αλλαγών των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τους πνεύμονες

- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή το SPRYCEL θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν παρουσιάσετε μώλωπα, αιμορραγία, πυρετό, κόπωση και σύγχυση όταν παίρνετε το SPRYCEL, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη βλάβης των αιμοφόρων αγγείων γνωστή ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ).

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας προκειμένου να ελέγχει εάν το SPRYCEL έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Εσείς ή το παιδί σας θα κάνετε επίσης τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το SPRYCEL.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.  
Η αύξηση των οστών και η ανάπτυξη θα παρακολουθούνται στενά σε παιδιά που λαμβάνουν SPRYCEL.

### **Άλλα φάρμακα και SPRYCEL**

**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η διαχείριση του SPRYCEL γίνεται κυρίως στο ήπαρ. Ορισμένα φάρμακα πιθανόν να επιδράσουν στο αποτέλεσμα του SPRYCEL όταν λαμβάνονται μαζί.

### **Αυτά τα φάρμακα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται με το SPRYCEL:**

- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη - αυτά είναι **αντιμυκητιασικά φάρμακα**
- ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη - αυτά είναι **αντιβιοτικά**
- ριτοναβίρη - αυτό είναι ένα **αντι-ικό φάρμακο**
- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη - αυτά αποτελούν θεραπείες για την **επιληψία**
- ριφαμπικίνη - αυτό αποτελεί μία θεραπεία για τη **φυματίωση**
- φαμοτιδίνη, ομεπραζόλη - αυτά είναι φάρμακα που **μειώνουν τα οξέα του στομάχου**
- βότανο St. John - φυτικό παρασκεύασμα που λαμβάνεται χωρίς συνταγή και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **κατάθλιψης** και άλλων παθήσεων (γνωστό επίσης ως *Hypericum perforatum*)

**Μην παίρνετε** φάρμακα που εξουδετερώνουν τα οξέα του στομάχου (**αντιόξινα** όπως το υδροξείδιο του αργιλίου ή το υδροξείδιο του μαγνησίου) στις **2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη λήψη του SPRYCEL.**

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε **φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος** ή προλαμβάνουν τους θρόμβους.

### **Το SPRYCEL με τροφή και ποτό**

Μην πάρετε το SPRYCEL μαζί με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ.

### **Κύηση και θηλασμός**

**Εάν είστε έγκυος** ή μπορεί να είστε έγκυος, **ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Το SPRYCEL δεν προορίζεται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τον πιθανό κίνδυνο λήψης του SPRYCEL κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες που παίρνουν το SPRYCEL θα ενημερωθούν για τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

**Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.** Πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό όσο παίρνετε το SPRYCEL.



### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Προσέξτε ιδιαίτερα όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα σε περίπτωση που αισθανθείτε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη και θαμπή όραση.

### **Το SPRYCEL περιέχει σακχαρόζη**

Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε μία δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Περιέχει 0,29 g σακχαρόζης ανά mL πόσιμου εναιωρήματος. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Μπορεί να είναι επιβλαβές για τα δόντια.

### **Το SPRYCEL περιέχει νάτριο**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,1 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) ανά mL πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL. Στη μέγιστη ημερήσια δόση πόσιμου εναιωρήματος των 16 mL, αυτό ισοδυναμεί με 1,7% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

### **Το SPRYCEL περιέχει βενζοϊκό οξύ και βενζοϊκό νάτριο**

Το SPRYCEL περιέχει 0,25 mg βενζοϊκού οξέος ανά mL πόσιμου εναιωρήματος και 0,25 mg βενζοϊκού νατρίου ανά mL πόσιμου εναιωρήματος.

Το βενζοϊκό οξύ/τα βενζοϊκά άλατα μπορεί να επαυξήσουν τον ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών) σε νεογννήτα (ηλικίας έως 4 εβδομάδων).

### **Το SPRYCEL περιέχει βενζυλική αλκοόλη**

Το SPRYCEL περιέχει 0,017 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά mL πόσιμου εναιωρήματος.

Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Η χρήση του SPRYCEL δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης. Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Αυτό ισχύει επειδή μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορεί να συσσωρευτούν στον οργανισμό σας και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες ("μεταβολική οξέωση").

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε ηπατική ή νεφρική νόσο. Αυτό ισχύει επειδή μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορεί να συσσωρευτούν στον οργανισμό σας και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες ("μεταβολική οξέωση").

### **Το SPRYCEL περιέχει διοξείδιο του θείου (E220)**

Μπορεί να προκαλέσει σπανίως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βρογχόσπασμο.

## **3. Πώς να πάρετε το SPRYCEL**

Το SPRYCEL θα συνταγογραφείται μόνο από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λευχαιμίας. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Το πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL λαμβάνεται μία φορά την ημέρα.** Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η κατάλληλη δόση με βάση το σωματικό βάρος σας. Η δόση έναρξης του SPRYCEL υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος όπως αναφέρεται κατωτέρω:

<b>Σωματικό Βάρος (kg)</b>	<b>Ημερήσια Δόση, mL (mg)</b>
5 έως λιγότερο από 10 kg	4 mL (40 mg)
10 έως λιγότερο από 20 kg	6 mL (60 mg)
20 έως λιγότερο από 30 kg	9 mL (90 mg)
30 έως λιγότερο από 45 kg	10,5 mL (105 mg)
τουλάχιστον 45 kg	12 mL (120 mg)

Το SPRYCEL διατίθεται επίσης ως δισκία για χρήση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω του 1 έτους που έχουν σωματικό βάρος περισσότερο από 10 kg. Για ασθενείς που έχουν σωματικό βάρος λιγότερο από 10 kg και ασθενείς που δεν είναι σε θέση να καταπίνουν δισκία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κόνις για πόσιμο εναιώρημα. Η δόση ενδέχεται να τροποποιηθεί κατά την αλλαγή σκευασμάτων (δηλ., μεταξύ δισκίων και κόνεως για πόσιμο εναιώρημα), ως εκ τούτου δεν πρέπει να αλλάζετε σκεύασμα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποιο είναι το κατάλληλο σκεύασμα και η κατάλληλη δόση με βάση το σωματικό σας βάρος, τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Δεν υπάρχει δοσολογική σύσταση για τη χρήση του SPRYCEL σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Με βάση την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει υψηλότερη, χαμηλότερη ή ακόμη και διακοπή της θεραπείας για λίγο.

### **Πώς να πάρετε το SPRYCEL**

**Ο φαρμακοποιός σας ή ένας έμπειρος επαγγελματίας υγείας θα πραγματοποιήσει την ανασύσταση (ανάμιξη για τη δημιουργία υγρού) της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL για την παρασκευή του πόσιμου εναιωρήματος του SPRYCEL προτού σας διανεμηθεί.**

**Το SPRYCEL πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε μέρα.** Το SPRYCEL μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό. Το πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL μπορεί να αναμειχθεί με γάλα, γιαούρτι, χυμό μήλου ή πουρέ μήλου.

Ανατρέξτε στις «Οδηγίες για τη χορήγηση στον ασθενή» στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης για τον τρόπο χορήγησης μιας δόσης του πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL.

### **Ειδικές οδηγίες χειρισμού για το SPRYCEL**

Άτομα εκτός του ασθενούς πρέπει να χρησιμοποιήσουν γάντια κατά τον χειρισμό του SPRYCEL. Οι γυναίκες που είναι έγκυοι ή θηλάζουν πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL.

### **Για πόσο χρόνο θα παίρνετε το SPRYCEL**

Παίρνετε το SPRYCEL καθημερινά μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας ενημερώσει να σταματήσετε. Σιγουρευτείτε ότι παίρνετε το SPRYCEL για όσο χρονικό διάστημα σας συνταγογραφήθηκε.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση SPRYCEL από την κανονική**

Εάν λάβατε τυχαία μεγάλη ποσότητα SPRYCEL, ενημερώστε τον γιατρό σας **αμέσως**. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το SPRYCEL**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στον κανονικό της χρόνο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Τα ακόλουθα μπορεί να είναι συμπτώματα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών:**

- εάν εσείς έχετε πόνο στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή, βήχα και λιποθυμία
- εάν εσείς παρουσιάσετε **αναπάντεχη αιμορραγία ή μώλωπα** χωρίς να έχετε τραυματισθεί
- εάν εσείς παρατηρήσετε αίμα στον έμετό σας, στα κόπρανα ή στα ούρα, ή έχετε μαύρα κόπρανα
- εάν εσείς έχετε **σημάδια λοιμώξεων** όπως πυρετό, ισχυρά ρίγη

- εάν έχετε πυρετό, πόνο στο στόμα ή στο λαιμό, σχηματισμό φλυκταινών ή απολέπιση στο δέρμα σας και/ή βλεννώδεις μεμβράνες

**Ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας** αν παρατηρήσετε κάποια από τα παραπάνω.

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- **Λοιμώξεις** (περιλαμβανομένων βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών)
- **Καρδιά και πνεύμονες:** δύσπνοια
- **Προβλήματα πέψης:** διάρροια, αίσθηση αδιαθεσίας ή αδιαθεσία (ναυτία, έμετος)
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμοί, γενικές:** δερματικό εξάνθημα, πυρετός, οίδημα γύρω από το πρόσωπο, τα χέρια και τα πόδια, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης ή εξασθένησης, αιμορραγία
- **Πόνος:** πόνος στους μυς (κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας), πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος)
- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία), αναιμία, υγρό γύρω από τους πνεύμονες

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- **Λοιμώξεις:** πνευμονία, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα (συμπεριλαμβανομένου του κυτταρομεγαλοϊού-CMV), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, σοβαρή λοίμωξη του αίματος ή των ιστών (περιλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων με μοιραίες καταλήξεις)
- **Καρδιά και πνεύμονες:** αίσθημα παλμών, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αδύναμος καρδιακός μυς, υψηλή αρτηριακή πίεση, αυξημένη αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες, βήχας
- **Προβλήματα πέψης:** διαταραχές όρεξης, διαταραχές γεύσης, φουσκωμένη ή διογκωμένη κοιλιά (κοιλιά), φλεγμονή του παχέος εντέρου, δυσκοιλιότητα, καύσος στομάχου, εξέλκωση του στόματος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους, γαστρίτιδα
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμοί, γενικές:** αιμοδία δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ακμή, φλεγμονή του δέρματος, επίμονος θόρυβος στα αυτιά, απώλεια μαλλιών, υπερβολική εφίδρωση, οπτική διαταραχή (περιλαμβανομένης θαμπής όρασης και μειωμένης όρασης), ξηροφθαλμία, μώλωπας, κατάθλιψη, αϋπνία, έξαψη, ζάλη, ανορεξία, υπνηλία, γενικευμένο οίδημα
- **Πόνος:** πόνος των αρθρώσεων, μυϊκή αδυναμία, πόνος στο στήθος, πόνος γύρω από τα χέρια και τα πόδια, ρίγη, δυσκαμψία σε μύες και αρθρώσεις, μυϊκός σπασμός
- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** υγρό γύρω από την καρδιά, υγρό στους πνεύμονες, αρρυθμία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

- **Καρδιά και πνεύμονες:** καρδιακή προσβολή (περιλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης), φλεγμονή της εσωτερικής μεμβράνης (ινώδης σάκος) γύρω από την καρδιά, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, θωρακικό άλγος λόγω έλλειψης τροφοδοσίας αίματος στην καρδιά (στηθάγχη), χαμηλή αρτηριακή πίεση, στένωση των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή, άσθμα, αυξημένη πίεση αίματος στις αρτηρίες (αιμοφόρα αγγεία) των πνευμόνων
- **Προβλήματα πέψης:** φλεγμονή του παγκρέατος, πεπτικό έλκος, φλεγμονή του τροφικού σωλήνα, οίδημα της κοιλιάς (κοιλιακής χώρας), σχισμή του δέρματος στον πρωκτικό σωλήνα, δυσκολία στην κατάποση, φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, αποκλεισμός των χοληφόρων, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (μία πάθηση κατά την οποία τα οξέα και τα λοιπά περιεχόμενα του στομάχου ανεβαίνουν στον οισοφάγο και στο φάρυγγα)
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμός, γενικές:** αλλεργική αντίδραση περιλαμβανομένης ευαίσθητων, κόκκινων εξογκωμάτων στο δέρμα (οξώδες ερύθημα), άγχος, σύγχυση, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, μειωμένη γενετήσια ορμή, λιποθυμία, τρόμος, φλεγμονή του ματιού η οποία προκαλεί ερυθρότητα ή πόνο, μία δερματική νόσο χαρακτηριζόμενη από ευαίσθητες, κόκκινες, καλά καθορισμένες κηλίδες με ξαφνική έναρξη πυρετού και αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων (ουδετεροφιλική δερμάτωση), απώλεια της ακοής, ευαισθησία στο φως, οπτική δυσλειτουργία, αυξημένη δακρύρροια, διαταραχή στο χρώμα του δέρματος, φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα, δερματικό έλκος, φλύκταινες του δέρματος, διαταραχή των ονύχων, διαταραχή του τριχώματος, σύνδρομο χειρός-ποδός, νεφρική ανεπάρκεια,

συχνουρία, διόγκωση στήθους στους άνδρες, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, γενική αδυναμία και δυσφορία, χαμηλή θυρεοειδική λειτουργία, απώλεια της ισορροπίας κατά τη βάδιση, οστεονέκρωση (μία νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της ροής του αίματος στα οστά και μπορεί να προκαλέσει απώλεια και νέκρωση του οστίτη ιστού), αρθρίτιδα, διόγκωση του δέρματος σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος

- **Πόνος:** φλεγμονή φλέβας που μπορεί να προκαλέσει ερυθρότητα, ευαισθησία και οίδημα, φλεγμονή του τένοντα
- **Εγκέφαλος:** απώλεια μνήμης
- **Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:** μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξέτασης αίματος και πιθανώς επηρεασμένη νεφρική λειτουργία προκληθείσα από τα προϊόντα λύσης του όγκου (σύνδρομο λύσης όγκου), χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στο αίμα, χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων (ένas τύπος λευκοκυττάρων) στο αίμα, υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, διόγκωση των λεμφαδένων, αιμορραγία στον εγκέφαλο, ανωμαλία της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς, διόγκωση καρδιάς, φλεγμονή του ήπατος, πρωτεΐνη στα ούρα, αυξημένη κρεατινίνη φωσφοκινάσης (ένα ένζυμο που κυρίως βρίσκεται στην καρδιά, εγκέφαλο και σκελετικούς μύες), αυξημένη τροπονίνη (ένα ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στην καρδιά και στους σκελετικούς μύες), αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (ένα ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ)

#### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)**

- **Καρδιά και πνεύμονες:** διόγκωση της δεξιάς κοιλίας στην καρδιά, φλεγμονή του καρδιακού μυός, σύνολο παθολογικών καταστάσεων που προκύπτουν από τον αποκλεισμό της παροχής αίματος στον καρδιακό μυ (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο), καρδιακή ανακοπή (διακοπή της παροχής αίματος από την καρδιά), στεφανιαία (καρδιακή) νόσος, φλεγμονή του ιστού που καλύπτει την καρδιά και τους πνεύμονες, θρόμβοι στο αίμα, θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες
- **Προβλήματα πέψης:** απώλεια ζωτικών θρεπτικών ουσιών όπως πρωτεΐνη από το πεπτικό σας σύστημα, απόφραξη εντέρου, συρίγγιο στον πρωκτό (ένα μη φυσιολογικό άνοιγμα από τον πρωκτό προς το δέρμα γύρω από τον πρωκτό), νεφρική δυσλειτουργία, διαβήτης
- **Δέρμα, μαλλιά, οφθαλμός, γενικές:** σπασμός, φλεγμονή του οπτικού νεύρου που μπορεί να προκαλέσει μία πλήρης ή μερική απώλεια όρασης, κυανές-ιώδεις κηλίδες του δέρματος, μη φυσιολογικά υψηλή θυρεοειδική λειτουργία, φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένου, αταξία (μία πάθηση που σχετίζεται με έλλειψη μυϊκού συντονισμού), δυσκολία στη βάδιση, αποβολή, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος, ίωση του δέρματος
- **Εγκέφαλος:** εγκεφαλικό επεισόδιο, επεισόδιο προσωρινής νευρολογικής δυσλειτουργίας που προκλήθηκε από απώλεια της ροής αίματος, παράλυση προσωπικού νεύρου, άνοια
- **Ανοσοποιητικό σύστημα:** σοβαρή αλλεργική αντίδραση
- **Μυοσκελετικό σύστημα και συνδετικός ιστός:** καθυστερημένη σύγκλιση των στρογγυλεμένων άκρων που σχηματίζουν αρθρώσεις (επιφύσεις), βραδύτερη ή καθυστερημένη αύξηση

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)**

- Φλεγμονή στους πνεύμονες,
- Αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου η οποία μπορεί να προκαλέσει θάνατο,
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μία ηπατική λοίμωξη)
- Μία αντίδραση με πυρετό, φλύκταινες στο δέρμα και εξέλκωση των βλεννοδών μεμβρανών
- Νόσος των νεφρών με συμπτώματα συμπεριλαμβανοντας το οίδημα και τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων όπως πρωτεΐνη στα ούρα και χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης στο αίμα
- Βλάβη των αιμοφόρων αγγείων γνωστή ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ), συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων και του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα.

Ο γιατρός σας θα ελέγξει ορισμένες από τις ενέργειες αυτές κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΕ ΤΟ SPRYCEL**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

### Κόνις

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία κάτω από 25°C.

### Μετά την ανασύσταση

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Απορρίπτете το αχρησιμοποίητο εναιώρημα 60 ημέρες μετά την ανασύσταση.

Το ανασυσταθέν πόσιμο εναιώρημα που έχει αναμειχθεί με γάλα, γιαούρτι, χυμό μήλου ή πουρέ μήλου μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 25°C ή χαμηλότερη για 1 ώρα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **Τι περιέχει το SPRYCEL**

- Η δραστική ουσία είναι το dasatinib. Μία φιάλη κόνεως για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 990 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό). Μετά την ανασύσταση, μία φιάλη περιέχει 99 mL πόσιμου εναιωρήματος. Κάθε mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 10 mg dasatinib (ως μονοϋδρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι: σακχαρόζη, νατριούχος καρμελλόζη, γαλάκτωμα σιμεθικόνης (αποτελούμενο από σιμεθικόνη, πολυαιθυλενική γλυκόλη σορβιτάνης τριστεατικός εστέρας, πολυαιθοξυλιωμένος στεατικός εστέρας, γλυκερίδια, μεθυλοκυτταρίνη, ξανθανικό κόμμι, βενζοϊκό οξύ, σορβικό οξύ, θειικό οξύ), τρυγικό οξύ, κιτρικό τρινάτριο άνυδρο, βενζοϊκό νάτριο (E211), πυριτικό υδρόφοβο κολλοειδές, μείγμα γεύσης μούρων (που περιέχει βενζυλική αλκοόλη, διοξείδιο του θείου) (βλέπε παράγραφο 2 "Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SPRYCEL").

### **Εμφάνιση του SPRYCEL και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το SPRYCEL παρέχεται ως λευκή προς υπόλευκη σκόνη για πόσιμο εναιώρημα, που σχηματίζει ένα λευκό προς ανοικτό κίτρινο εναιώρημα μετά την ανασύσταση με νερό.

Μία πλαστική φιάλη 120 mL (με πώμα ασφαλείας για παιδιά) περιέχει 33 g κόνεως για πόσιμο εναιώρημα.

Μετά την ανασύσταση, η φιάλη περιέχει 99 mL πόσιμου εναιωρήματος, εκ των οποίων τα 90 mL προορίζονται για τη δοσολογία και τη χορήγηση.

Κάθε συσκευασία περιέχει επίσης πιεζόμενο προσαρμογέα φιάλης (PIBA) και σύριγγα χορήγησης της δόσης από στόματος 12 mL σε σφραγισμένη πλαστική θήκη.

Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories  
Unit 12 &15, Distribution Centre  
Shannon Industrial Estate  
Shannon, Co. Clare, V14 DD39  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 356 23976333

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

**Nederland**

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 66164750

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

<http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

**Οδηγίες για τη χορήγηση στον ασθενή**

Αυτές οι οδηγίες δείχνουν πώς πρέπει να χορηγείτε μια δόση πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL στον ασθενή. Μόλις ανασυσταθεί από το φαρμακοποιό ή τον επαγγελματία υγείας σας, το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας αποκλειστικά τη σύριγγα χορήγησης της δόσης από στόματος που παρέχεται σε κάθε συσκευασία. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η κατάλληλη δόση με βάση την ηλικία και το σωματικό σας βάρος. Βεβαιωθείτε ότι έχετε διαβάσει και κατανοείτε αυτές τις οδηγίες πριν από τη χρήση του πόσιμου εναιωρήματος.

**Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο**

- Να παίρνετε το πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL με άδειο ή γεμάτο στομάχι.
- Να πλένετε τα χέρια σας πριν και μετά από κάθε χρήση.
- Να φυλάσσετε το ανασυσταθέν πόσιμο εναιώρημα σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.
- Ελέγξτε τη συνολική συνταγογραφηθείσα δόση και καθορίστε τον αριθμό των χιλιοστόλιτρων (mL) που θα χρειαστείτε.
- Εάν η απαιτούμενη ποσότητα είναι μεγαλύτερη από 11 mL, πρέπει να μοιραστεί σε 2 δόσεις όπως αναφέρεται παρακάτω:

## Πώς να μοιράσετε μια δόση που είναι μεγαλύτερη από 11 mL

Συνολική συνταγογραφηθείσα δόση (mL)	Πρώτη δόση (mL)	Δεύτερη δόση (mL)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Πριν ετοιμάσετε μια δόση πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL για χορήγηση στον ασθενή, να έχετε τις εξής προμήθειες:

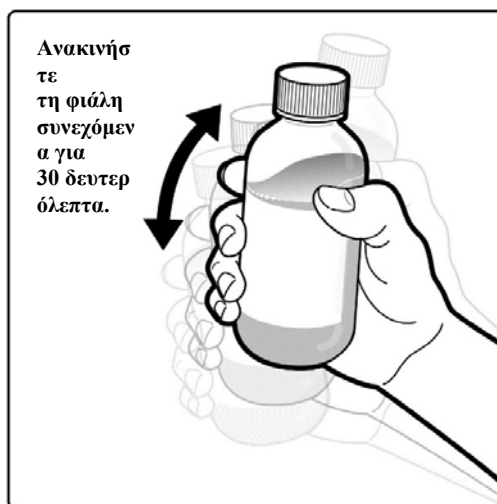
- Χαρτοπετσέτα
- 1 φιάλη πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL που περιέχει ένα λευκό προς ανοικτό κίτρινο εναιώρημα.
- Σύριγγα χορήγησης της δόσης από στόματος 12 mL που παρέχεται με τη φιάλη.
- Ένα μικρό δοχείο με νερό για να ξεπλύνετε τη σύριγγα.



Ετοιμάστε προσεκτικά το πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL για χορήγηση, μετρήστε τη δόση και γεμίστε τη σύριγγα με αυτόν τον τρόπο:

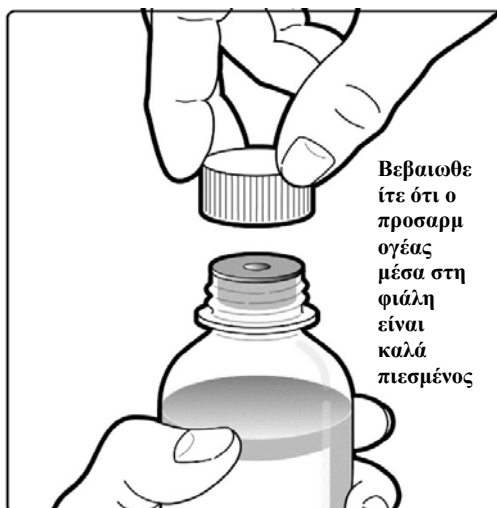
1. Αναμίξτε το πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL στην κλειστή φιάλη ανακινώντας για 30 δευτερόλεπτα.

- Ανακινείτε καλά πριν από κάθε χρήση.

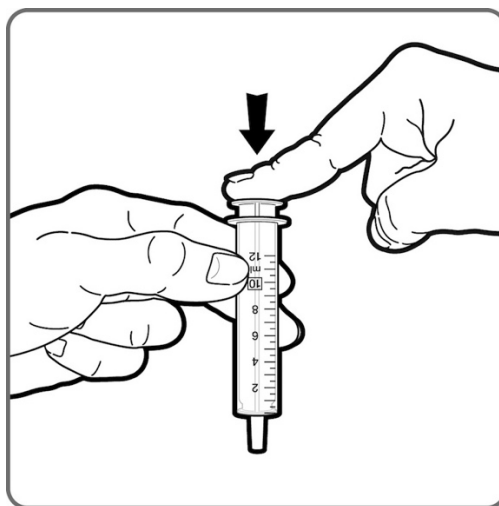




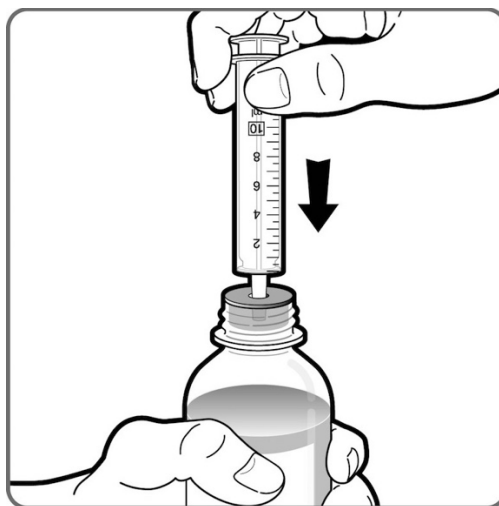
2. Αφαιρέστε το κάλυμμα από τη φιάλη. Βεβαιωθείτε ότι ο προσαρμογέας που παρέχεται στη φιάλη για την τοποθέτηση της σύριγγας είναι καλά πιεσμένος μέσα στη φιάλη.



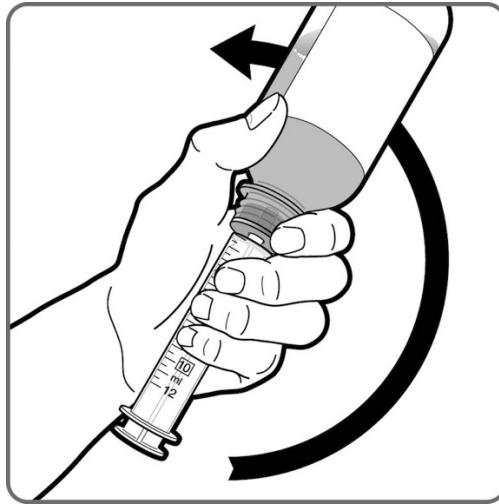
3. Κοιτάξτε τις ενδείξεις στο πλάι της σύριγγας για να δείτε πόσο πρέπει να τη γεμίσετε πριν ξεκινήσετε. Λάβετε υπόψη ότι οι ενδείξεις στη σύριγγα εκφράζονται σε mL. Βρείτε την ένδειξη που αντιστοιχεί στη δόση που συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Πριν από κάθε χρήση, βεβαιωθείτε ότι το έμβολο της σύριγγας είναι πλήρως κατεβασμένο μέσα στον κύλινδρο της σύριγγας.



4. Με τη φιάλη σε κατακόρυφη θέση, εισάγετε σταθερά το άκρο της σύριγγας στον προσαρμογέα της φιάλης.

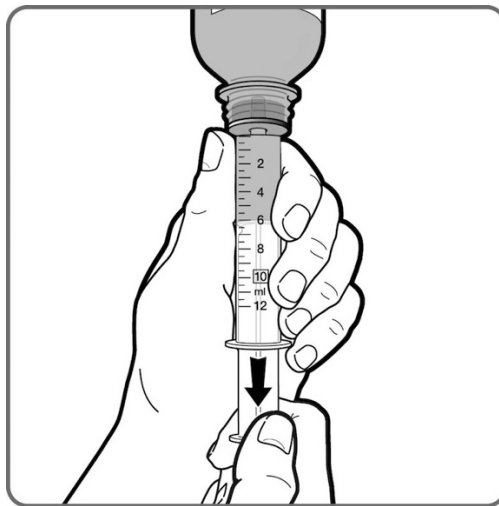


5. Κρατώντας το άκρο της σύριγγας σταθερά μέσα στη φιάλη, γυρίστε τη φιάλη με τη σύριγγα ανάποδα.

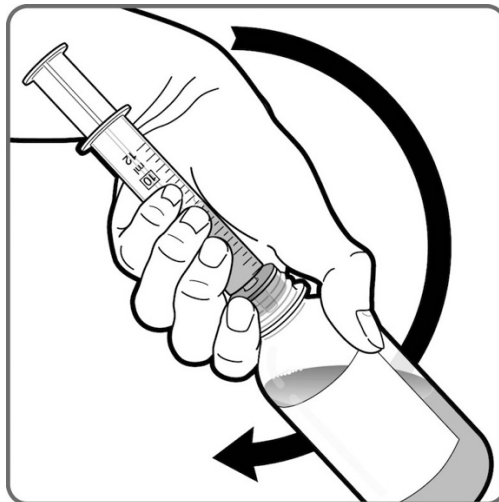


6. Αντλήστε αργά την ποσότητα πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL που πρέπει να χορηγηθεί, τραβώντας το έμβολο της σύριγγας μέχρι να φθάσει στην ένδειξη της συνταγογραφηθείσας δόσης.

- Κρατήστε το έμβολο για να μην μετακινηθεί. Μπορεί να υπάρχει ένα κενό όταν τραβάτε το έμβολο πίσω στον κύλινδρο.
- Αν δεν μπορείτε να γεμίσετε τη σύριγγα με μία φιάλη, χρησιμοποιήστε τη δεύτερη φιάλη για να συμπληρωθεί η πλήρης συνταγογραφηθείσα δόση. Φροντίστε να ανακινήσετε τη δεύτερη φιάλη πριν από τη χρήση.



7. Κρατώντας το άκρο της σύριγγας σταθερά μέσα στη φιάλη, γυρίστε τη φιάλη με τη σύριγγα σε κατακόρυφη θέση πάλι.



8. Αφαιρέστε τη σύριγγα από τη φιάλη, προσέχοντας να μην συμπιέσετε το έμβολο.



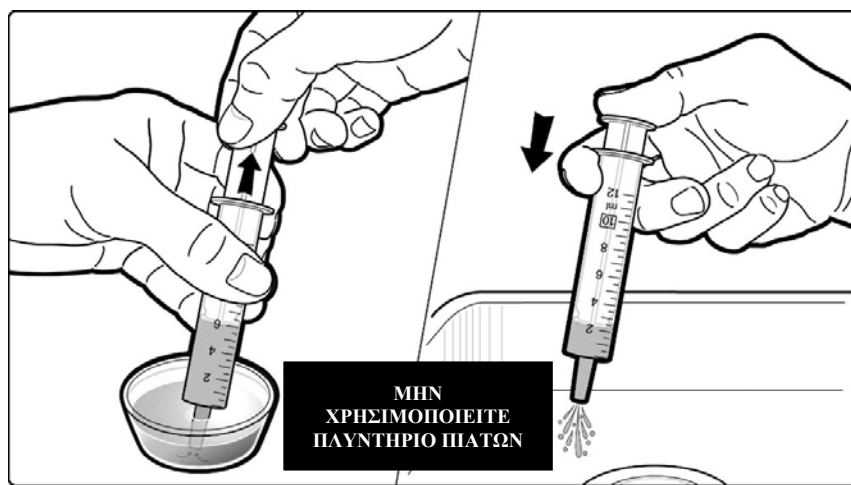
9. Με τον ασθενή σε όρθια θέση, τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας στο στόμα ανάμεσα στο πλάι του στόματος και τη γλώσσα. Σπρώξτε αργά το έμβολο προς τα κάτω μέχρι να χορηγηθεί όλη η δόση.

- Ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής έχει καταπιεί όλη τη δόση.
- Αν χρειάζεται μια δεύτερη δόση για να συμπληρωθεί η συνολική συνταγογραφηθείσα δόση, επαναλάβετε τα βήματα 3 έως 10.
- Ξαναβάλτε το πώμα στη φιάλη και κλείστε ερμητικά. Φυλάσσετε το προϊόν σε κατακόρυφη θέση.



10. Να πλένετε το εξωτερικό και το εσωτερικό της σύριγγας με νερό και να την αφήνετε να στεγνώνει μετά από κάθε χρήση, για να την χρησιμοποιήσετε ξανά την επόμενη ημέρα.

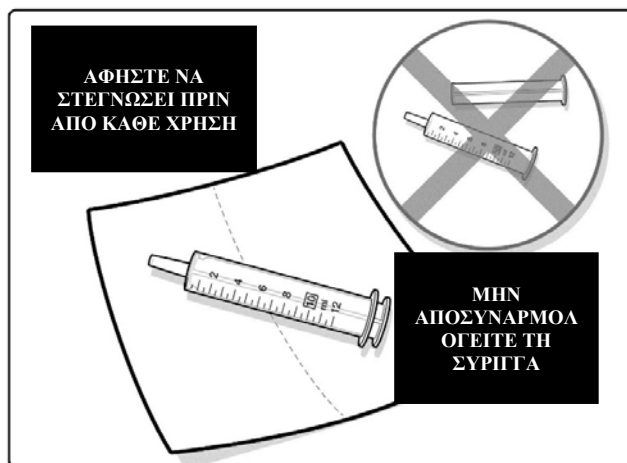
- Μην πλένετε τη σύριγγα σε πλυντήριο πιάτων.



- Μην αποσυναρμολογείτε τη σύριγγα προς αποφυγή φθοράς.

11. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 5, 'Πώς να φυλάσσετε το SPRYCEL') για οδηγίες σχετικά με την απόρριψη αχρησιμοποίητου φαρμάκου, της σύριγγας και της φιάλης.

Εάν έχετε απορίες για τον τρόπο προετοιμασίας ή χορήγησης μιας δόσης πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσηλεύτή σας.



Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

#### Οδηγίες για την ανασύσταση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα

Η ανασύσταση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL πρέπει να γίνεται ως εξής:

Σημείωση: Αν πρέπει να ανασυσταθούν περισσότερες από μία φιάλες, να ολοκληρώνετε την ανασύσταση μίας φιάλης κάθε φορά.

Να πλένετε τα χέρια σας πριν αρχίσετε την ανασύσταση. Αυτή η διαδικασία πρέπει να πραγματοποιείται σε καθαρή επιφάνεια.

**Βήμα 1:** Κτυπήστε απαλά τον πάτο κάθε φιάλης (που περιέχει 33 g κόνεως για πόσιμο εναιώρημα SPRYCEL) για να απελευθερωθεί η σκόνη. Αφαιρέστε το πώμα ασφαλείας για παιδιά και το αλουμινένιο κάλυμμα. Προσθέστε 77,0 mL κεκαθαρισμένου ύδατος μεμιάς στη φιάλη και κλείστε την ερμητικά με το καπάκι.

**Βήμα 2:** Αναποδογυρίστε αμέσως τη φιάλη και ανακινήστε έντονα για 60 δευτερόλεπτα τουλάχιστον ώστε να προκύψει ένα ομοιογενές εναιώρημα. Εάν εξακολουθούν να υπάρχουν ορατοί σβώλοι, συνεχίστε την ανακίνηση έως ότου δεν είναι πλέον ορατοί σβώλοι. Η ανασύσταση με αυτό τον τρόπο

παράγει 90 mL διαλύματος (χορηγούμενος όγκος) που περιέχουν 10 mg/mL πόσιμου εναιωρήματος SPRYCEL.

**Βήμα 3:** Αφαιρέστε το πώμα, εισάγετε τον πιεζόμενο προσαρμογέα φιάλης (PIBA) στο λαιμό της φιάλης και κλείστε την ερμητικά με το πώμα ασφαλείας για παιδιά.

**Βήμα 4:** Αναγράψτε την ημερομηνία λήξεως του ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος στην ετικέτα της φιάλης (η ημερομηνία λήξεως του ανασυσταθέντος πόσιμου εναιωρήματος είναι 60 ημέρες από την ημερομηνία της ανασύστασης).

**Βήμα 5:** Δώστε τη φιάλη με το PIBA, το φύλλο οδηγιών χρήσης και τη σύριγγα χορήγησης της δόσης από στόματος στον ασθενή ή στο φροντιστή, μέσα στην αρχική συσκευασία. Υπενθυμίστε στον ασθενή ή στο φροντιστή να ανακινεί δυνατά τη φιάλη πριν από κάθε χρήση.