

Sprycel

Comprimidos revestidos

20mg, 50mg e 100mg



SPRYCEL® dasatinibe

APRESENTAÇÃO

SPRYCEL (dasatinibe) é apresentado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos, nas concentrações de 20 mg e 50 mg, em embalagens contendo 60 comprimidos; e na concentração de 100 mg, em embalagens contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de SPRYCEL contém 20 mg, 50 mg ou 100 mg de dasatinibe e os seguintes ingredientes inativos: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose e estearato de magnésio. O comprimido é revestido por hipromelose, dióxido de titânio e polietilenoglicol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SPRYCEL (dasatinibe) é indicado para o tratamento de adultos com leucemia mieloide crônica¹ (LMC) nas fases crônica, acelerada ou blástica mieloide /linfoide com resistência ou intolerância à terapia anterior incluindo imatinibe.

SPRYCEL também é indicado para o tratamento de adultos com leucemia linfooblástica aguda² cromossomo Philadelphia-positivo (LLA Ph⁺) com resistência ou intolerância à terapia anterior.

¹ CID C92.1 – Leucemia mieloide crônica

² CID C91.0 – Leucemia linfooblástica aguda

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança do SPRYCEL foram investigadas em pacientes adultos com LMC ou LLA Ph+, resistentes ou intolerantes ao imatinibe: 1158 pacientes tinham LMC na fase crônica, 858 pacientes tinham LMC na fase acelerada, fase mieloide blástica, ou fase linfoide blástica, e 130 pacientes tinham LLA Ph+. Em um estudo clínico de LMC na fase crônica, a resistência ao imatinibe incluiu falha ao atingir a resposta hematológica completa (RHC; depois de 3 meses), resposta citogenética maior (RCyMa; depois de 6 meses), ou resposta citogenética completa (RCyC; depois de 12 meses); ou perda de uma resposta molecular prévia (com aumento

concomitante $\geq 10\%$ em metáfases de Ph+), resposta citogenética, ou resposta hematológica. A intolerância ao imatinibe incluiu a incapacidade para tolerar 400 mg ou mais de imatinibe por dia ou a descontinuação do imatinibe devido à toxicidade.

Os resultados descritos abaixo são baseados em um mínimo de 2 anos de acompanhamento após o início do tratamento com SPRYCEL em pacientes com uma média de tempo desde o início do diagnóstico de aproximadamente 5 anos. Em todos os estudos, 48% dos pacientes eram mulheres, 81% eram brancos, 15% negros ou asiáticos, 25% tinham 65 anos de idade ou mais, e 5% tinham 75 anos de idade ou mais. A maioria dos pacientes possuía um longo histórico da doença com tratamentos anteriores extensos, incluindo imatinibe, quimioterapia citotóxica, interferon, e transplante de medula óssea. Em geral, 80% dos pacientes eram resistentes ao imatinibe e 20% eram intolerantes ao imatinibe. A dose máxima de imatinibe havia sido de 400-600 mg/dia em aproximadamente 60% dos pacientes e > 600 mg/dia em 40% dos pacientes.

O objetivo principal de eficácia na fase crônica da LMC foi a resposta citogenética maior (RCyMa), definida como eliminação (resposta citogenética completa, RCyC) ou diminuição substancial (de pelo menos 65%, resposta citogenética parcial) das células hematopoiéticas Ph+. O objetivo principal de eficácia na fase acelerada, fase mieloide blástica, fase linfoide blástica da LMC, e na LLA Ph+ foi a resposta hematológica maior (RHMa), definida como uma resposta hematológica completa (RHC), ou como nenhuma evidência de leucemia (NEL).

LMC fase crônica

- Estudo de otimização da dose: Um estudo fase 3 randomizado, aberto, foi conduzido em pacientes com LMC em fase crônica para avaliar a segurança e eficácia de SPRYCEL administrado uma vez ao dia comparado com SPRYCEL administrado duas vezes ao dia. Pacientes com doenças cardíacas significantes incluindo o infarto do miocárdio em 6 meses, insuficiência cardíaca congestiva em 3 meses, arritmias significantes ou prolongamento QTc foram excluídos do estudo. O objetivo principal de eficácia foi resposta citogenética maior (RCyMa) em pacientes com LMC resistentes ao imatinibe. Um total de 670 pacientes, dos quais 497 eram resistentes ao imatinibe, foram randomizados nos seguintes grupos: 100 mg uma vez ao dia, 140 mg uma vez ao dia, 50 mg duas vezes ao dia ou 70 mg de SPRYCEL duas vezes ao dia. A média da duração do tratamento foi de 22 meses (faixa de <1-31 meses).

A eficácia foi atingida em todos os grupos tratados com SPRYCEL uma vez ao dia demonstrando eficácia comparável (não inferioridade) ao tratamento com SPRYCEL duas vezes ao dia para o objetivo principal de eficácia (diferença da RCyMa 1,9%; 95% de intervalo de confiança [- 6,8% - 10,6%].), entretanto, o regime de 100 mg uma vez ao dia demonstrou segurança e tolerabilidade melhorada.

Resultados de eficácia para pacientes com LMC na fase crônica que receberam a dose inicial recomendada de 100 mg uma vez ao dia estão demonstrados na Tabela 1 e 2.

Tabela 1: Eficácia de SPRYCEL em Estudo Fase 3 de Optimização de Dose: LMC na fase crônica Resistente ou Intolerante ao imatinibe (resultados de 2 anos)

Todos os Pacientes	100 mg uma vez ao dia ^a	n=167
Pacientes Resistentes ao imatinibe	n=124	
RHC ^b % (95% IC)	92% (86-95)	
RCyMa ^c % (95% IC)	63% (56-71)	
Pacientes Resistentes ao imatinibe	59% (50-68)	
RCyC % (95% IC)	50% (42-58)	
Pacientes Resistentes ao imatinibe	44% (35-53)	
Resposta Molecular Maior em Pacientes alcançando RCyC ^d % (95% CI)	69% (58-79)	
Pacientes Resistentes ao imatinibe	72% (58-83)	

^a Resultados reportados em doses iniciais recomendadas de 100 mg uma vez ao dia.

^b Critério de resposta hematológica (toda resposta confirmada após 4 semanas):

Resposta Hematológica Completa (RHC) (LMC de fase crônica): células brancas no sangue \leq Limite Superior da Normalidade (LSN) institucional, plaquetas $< 450.000/mm^3$, nenhum blasto ou promielócito no sangue periférico, $< 5\%$ mielócitos mais metamielócitos no sangue periférico, basófilos no sangue periférico $< 20\%$, e nenhum envolvimento extramedular.

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

^d Critério para Resposta Molecular Maior: definido como controle BCR-ABL transcritos $\leq 0.1\%$ por RQ-PCR em amostras de sangue periférico.

A eficácia foi avaliada também em pacientes que eram intolerantes ao imatinibe. Nesta população de paciente que recebeu 100 mg uma vez ao dia, RCyMa foi alcançada em 77% e RCyC em 67% de pacientes com acompanhamento mínimo de 2 anos.

Table 2: Eficácia a Longo Prazo de SPRYCEL em Estudo Fase 3 de Optimização de Dose LMC de Fase Crônica Resistente ou Intolerante^a

	Período de Acompanhamento Mínimo			
	1 ano	2 anos	5 anos	7 anos
Resposta Molecular Maior				
Todos os pacientes	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Pacientes resistentes ao imatinibe	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Pacientes intolerantes ao imatinibe	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Sobrevida Livre de Progressão (PFS)^b				
Todos os pacientes	90% (86-95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Pacientes resistentes ao imatinibe	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Pacientes intolerantes ao imatinibe	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Sobrevida Global (OS)				
Todos os pacientes	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Pacientes resistentes ao imatinibe	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Pacientes intolerantes ao imatinibe	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Resultados reportados para dose recomendada de 100 mg uma vez ao dia.

^b Progressão foi definida como aumento na contagem das células brancas sanguíneas, perda da CHR ou MCyR, $\geq 30\%$ de aumento nas metáfases Ph⁺, doença AP/BP confirmada ou morte. PFS foi analisada em um princípio de intenção de tratamento e os pacientes foram acompanhados para os eventos incluindo terapia subsequente.

Por sete anos, a transformação quer para a fase acelerada ou para fase blástica ocorreram em nove pacientes em tratamento.

LMC fase avançada e LLA Ph⁺

- Estudo de otimização da dose: Um estudo fase 3 randomizado, aberto, foi conduzido em pacientes com LMC em fase avançada (LMC na fase acelerada, LMC na fase mieloide blástica, ou LMC na fase linfoide blástica) ou LLA Ph⁺ para avaliar a eficácia e segurança de SPRYCEL administrado uma vez ao dia comparado com SPRYCEL administrado duas vezes ao dia. O objetivo principal de eficácia foi resposta hematológica maior (RHMa). Um total de 611 pacientes foram randomizados nos grupos de 140 mg de SPRYCEL uma vez ao dia ou de 70 mg de SPRYCEL duas vezes ao dia. A média da duração do tratamento foi de aproximadamente 6 meses para os dois grupos de tratamento (faixa de <1-31 meses). O grupo tratado com SPRYCEL uma vez ao dia demonstrou eficácia comparável (não inferioridade) ao tratamento com SPRYCEL duas vezes ao dia para o objetivo principal de eficácia, entretanto, o regime de 140 mg uma vez ao dia demonstrou segurança e tolerabilidade melhorada.

As taxas de resposta para pacientes no grupo de 140 mg uma vez ao dia estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Eficácia de SPRYCEL em LMC na fase avançada e em LLA Ph+ (Resultados de 2 Anos)

	140 mg uma vez ao dia			
	Acelerada (n=158)	Mieloide Blástica (n=75)	Linfoide Blástica (n=33)	LLA Ph+ (n=40)
RHMa^a	66% (95% IC)	28% (18-40)	42% (26-61)	38% (23-54)
RHC ^a	47% (95% IC)	17% (10-28)	21% (9-39)	33% (19-49)
NEL ^a	19% (95% IC)	11% (5-20)	21% (9-39)	5% (1-17)
RCyMa^b	39% (95% IC)	28% (18-40)	52% (34-69)	70% (54-83)
RCyC	32% (95% IC)	17% (10-28)	39% (23-58)	50% (34-66)

^a critério para resposta hematológica (todas as respostas confirmadas após 4 semanas):

Resposta hematológica maior (RHMa) = resposta hematológica completa (RHC) + nenhuma evidência de leucemia (NEL).

RHC: células sanguíneas brancas \leq Limite Superior da Normalidade (LSN) institucional, CNA (contagem de neutrófilos absolutos) $\geq 1000/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, nenhum blasto ou promielócito no sangue periférico, blastos da medula óssea $\leq 5\%$, $< 5\%$ de mielócitos + metamielócitos no sangue periférico, basófilos no sangue periférico $< 20\%$, e nenhum envolvimento extramedular.

NEL: mesmo critério para RHC, porém CNA (contagem de neutrófilos absolutos) $\geq 500/\text{mm}^3 < 1000/\text{mm}^3$, ou plaquetas $\geq 20.000/\text{mm}^3$ e $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

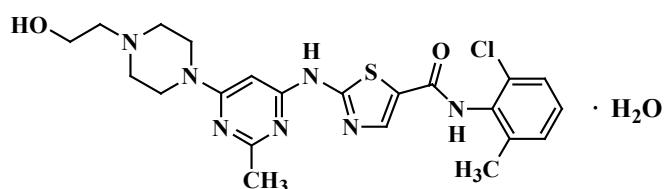
^b RCyMa combina ambas as respostas completa (0% Ph+ metáfases) e parcial (>0%–35%).

IC = intervalo de confiança LSN= Limite Superior da Normalidade.

Em paciente com LMC na fase acelerada tratados com o regime de 140 mg uma vez ao dia, a duração média da RHMa e a sobrevida global (OS) média não foi atingida; a sobrevida livre de progressão (PFS) média foi de 25 meses. Em pacientes com LMC na fase blástica mileóide tratados com o regime de 140 mg uma vez ao dia, a duração média da RHMa foi 8 meses, a média da PFS foi 4 meses e a média de sobrevida global foi 8 meses. Em pacientes com LMC na fase blástica linfóide, a duração média da RHMa foi 5 meses, a média da PFS foi 5 meses e a sobrevida global média foi 11 meses. Em pacientes com LLA Ph+ tratados com o regime de 140 mg uma vez ao dia, a duração da RHMa foi 5 meses, a média de PFS foi 4 meses e a média de sobrevida global foi 7 meses.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

SPRYCEL (dasatinibe) é inibidor de quinase. O nome químico do dasatinibe é *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolecarboxamida, monoidratado. A fórmula molecular é C₂₂H₂₆ClN₇O₂S • H₂O, o que corresponde a um peso de 506,02 (monoidratado). A base anidra livre possui um peso molecular de 488,01. O dasatinibe possui a seguinte estrutura química:



O dasatinibe é um pó branco a quase branco. O fármaco é insolúvel em água e levemente solúvel em etanol e metanol.

Mecanismo de Ação

O dasatinibe, em concentrações nanomolares, inibe as seguintes quinases: BCR-ABL, família SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, e PDGFR β . Com base em estudos modelo, o dasatinibe previsivelmente liga-se a conformações múltiplas da quinase ABL.

In vitro, o dasatinibe é ativo em linhagens celulares leucêmicas representando variações da doença sensível e resistente ao mesilato de imatinibe. O dasatinibe inibiu o crescimento de linhagens celulares de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia-positivo (LLA Ph+) com superexpressão de BCR-ABL. Sob as condições dos ensaios, o dasatinibe foi capaz de superar a resistência ao imatinibe resultante das mutações no domínio da quinase do BCR-ABL, ativação das etapas de sinalização alternativas envolvendo as quinases da família SRC (LYN, HCK) e a superexpressão do gene de resistência a múltiplos medicamentos.

Farmacocinética

- Absorção

As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de dasatinibe são observadas entre 0,5 e 6 horas (T_{max}), após a administração oral. O dasatinibe exibe aumentos na AUC proporcionais à dose e características de eliminação lineares na faixa de dose de 15 mg a 240 mg/dia. A média da meia-vida terminal geral do dasatinibe é de 3 a 5 horas.

Dados de um estudo realizado com 54 indivíduos saudáveis que receberam uma dose única de 100 mg de dasatinibe 30 minutos após o consumo de uma refeição rica em gorduras indicaram um aumento de 14% na AUC média do dasatinibe. Os efeitos dos alimentos não foram clinicamente relevantes.

- Distribuição

Nos pacientes, o SPRYCEL apresenta um volume aparente de distribuição de 2505 L, sugerindo que a droga é extensamente distribuída para o espaço extravascular. A ligação do dasatinibe e o seu metabólito ativo às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi aproximadamente 96% e 93%, respectivamente, sem dependência da concentração no intervalo de 100 – 500 ng/ mL.

- Metabolismo

O dasatinibe é extensamente metabolizado em humanos, principalmente pela enzima 3A4 do citocromo P450. CYP3A4 é a principal enzima responsável pela formação do metabólito ativo. As enzimas mono-oxigenase 3 flavina (FMO-3) e a difosfato uridina glucuronosiltransferase (UGT) também estão envolvidas na formação dos metabólitos do dasatinibe.

A exposição do metabólito ativo, a qual é equipotente ao dasatinibe, representa aproximadamente 5% da AUC do dasatinibe. Isso indica que o metabólito ativo do dasatinibe dificilmente terá alguma função importante na farmacologia observada da droga. O dasatinibe apresenta diversos outros metabólitos oxidativos inativos.

O dasatinibe é um fraco inibidor da CYP3A4 dependente do tempo. Em concentrações clinicamente relevantes, dasatinibe não inibe CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, ou 2E1. O dasatinibe não é um induzor das enzimas CYP humanas.

- Eliminação

A eliminação dá-se principalmente pelas fezes. Após uma dose oral única de dasatinibe marcado com [¹⁴C], aproximadamente 4% e 85% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e nas fezes, respectivamente, dentro de 10 dias. O dasatinibe inalterado contabilizou 0,1% e 19% da dose administrada na urina e fezes,

respectivamente, sendo que o restante da dose corresponde aos metabólitos.

- Efeitos da idade e gênero

Análises farmacocinéticas dos dados demográficos indicam que não há efeitos clinicamente relevantes sobre a idade e sexo da farmacocinética do dasatinibe.

A farmacocinética do SPRYCEL não foi avaliada em pacientes pediátricos.

- Insuficiência Hepática

Doses de 50 mg e 20 mg de dasatinibe foram avaliadas em oito pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B) e sete pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C), respectivamente. Controles combinados com função hepática normal (n=15) também foram avaliados e receberam uma dose de 70 mg de dasatinibe. Comparados a sujeitos com função hepática normal, pacientes com insuficiência hepática moderada tiveram decréscimos na Cmax de normalização da dose e AUC de 47% e 8%, respectivamente. Pacientes com insuficiência hepática grave tiveram um decréscimo de 43% na Cmax de normalização da dose e de 28% na AUC comparado aos controles normais.

Estas diferenças na Cmax e AUC não são clinicamente relevantes. O ajuste de dose não é necessário em pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SPRYCEL é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao dasatinibe ou a qualquer outro componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Mielossupressão

O tratamento com SPRYCEL está associado com trombocitopenia, neutropenia e anemia graves (graus 3 e 4), que ocorrem mais cedo e mais frequentemente em pacientes com LMC na fase avançada ou LLA Ph+ do que em pacientes com LMC na fase crônica.

Em pacientes com LMC de fase crônica, hemogramas completos devem ser realizados a cada 2 semanas por 12 semanas e depois disso a cada 3 meses ou quando indicado clinicamente. Em pacientes com LMC de fase avançada ou LLA Ph+, hemogramas completos devem ser realizados semanalmente durante os 2 primeiros meses, e depois mensalmente, ou quando indicado clinicamente.

A mielossupressão é geralmente reversível e tratada suspendendo-se temporariamente o SPRYCEL ou reduzindo-se a dose (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Eventos Relacionados com Sangramento

Além de causar trombocitopenia em humanos, o dasatinibe causou disfunção plaquetária *in vitro*. Em todos os estudos clínicos de LMC ou LLA Ph+, hemorragias graves do SNC (sistema nervoso central), incluindo casos fatais, ocorreram em 1% dos pacientes tomando SPRYCEL. Hemorragia gastrintestinal grave ocorreu em 6% dos pacientes e geralmente exigiu interrupções do tratamento e transfusões. Outros casos de hemorragia grave ocorreram em 2% dos pacientes. A maioria dos eventos relacionados com sangramento nos estudos clínicos foi tipicamente associada com trombocitopenia grave.

Os pacientes tomando medicamentos que inibem a função plaquetária ou anticoagulantes foram excluídos da participação em estudos clínicos iniciais com SPRYCEL. Em estudos posteriores, o uso de anticoagulantes, aspirina, e antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) foi permitido concomitantemente com SPRYCEL se a

contagem de plaquetas fosse $> 50000-75000 \text{ mm}^3$. Deve-se ter cautela se os pacientes necessitarem tomar medicamentos que inibem a função plaquetária ou anticoagulantes.

Retenção de Líquidos

SPRYCEL está associado com a retenção de líquidos. Em todos os pacientes com LMC na fase crônica, a retenção de líquidos grave ocorreu em 32 (6%) dos pacientes tratados com SPRYCEL na dose recomendada (n=548). Em pacientes com LMC ou LLA Ph+ tratados com SPRYCEL na dose recomendada (n=304), retenção de líquido grave foi relatada em 8% dos pacientes, incluindo derrame pleural e do pericárdio grave relatados em 7% e 1% dos pacientes, respectivamente. Edema pulmonar grave foi relatado em 1% dos pacientes.

Os pacientes que desenvolverem sintomas sugestivos de derrame pleural ou outra retenção de líquido, como dispneia nova ou piorada durante esforço ou em repouso, dor pleurítica ou tosse seca devem ser avaliados imediatamente por radiografia de tórax ou exame de imagem adicional conforme apropriado. Derrame pleural grave pode necessitar toracentese e terapia com oxigênio. Modificação da dose deve ser considerada. (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Eventos de retenção de líquidos foram tipicamente tratados com medidas de suporte, que pode incluir diuréticos ou administrações de esteróides por períodos curtos.

Prolongamento do QT

Dados *in vitro* sugerem que o dasatinibe tem potencial para prolongar a repolarização ventricular cardíaca (intervalo QT). Em 865 pacientes com leucemia tratados com SPRYCEL, em um estudo de Fase II, as alterações médias em QTcF da linha de base, usando o método de Fridericia (QTcF) foram de 4–6 msec, os intervalos de confiança (ICs) superiores a 95% para todas as alterações médias da linha de base foram <7 msec. Dos 2182 pacientes com resistência ou intolerância a terapia prévia com imatinibe que tratados com SPRYCEL em estudos clínicos, 15 (1%) pacientes apresentaram prolongamento do QTc relatado como reação adversa. Vinte e um pacientes (1%) apresentaram um QTcF > 500 msec.

SPRYCEL deve ser administrado com cuidado em pacientes que apresentam ou que podem apresentar prolongamento do QTc. Estes incluem pacientes com hipocalêmia ou hipomagnesemia, pacientes com síndrome congênita de QT longo, pacientes tomando medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que possam levar ao prolongamento do QT e terapia cumulativa com altas doses de antraciclina. Hipocalêmia ou hipomagnesemia devem ser corrigidas anteriormente à administração de SPRYCEL.

Reações Dermatológicas Graves

Casos individuais de reações dermatológicas mucocutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme, foram reportadas com o uso de SPRYCEL.

SPRYCEL deve ser descontinuado permanentemente em pacientes com experiência de reação mucocutânea grave durante o tratamento se nenhuma outra etiologia for identificada.

Hipertensão Arterial Pulmonar

Hipertensão arterial pulmonar (HAP), confirmada por cateterização cardíaca direita, foi relatada em associação ao tratamento com SPRYCEL. Nestes casos, a HAP foi relatada após o início da terapia de SPRYCEL, incluindo manifestações depois de mais de um ano de tratamento. Muitas vezes, os pacientes com HAP relatada durante o tratamento com SPRYCEL estavam tomando medicações concomitantes ou tinham comorbidades em complemento à malignidade subjacente.

Pacientes devem ser avaliados quanto à presença de sinais e sintomas de doença cardiopulmonar subjacente antes de iniciar a terapia com SPRYCEL. Pacientes que desenvolvem dispneia e fadiga após o início da terapia devem ser avaliados quanto às etiologias mais comuns, incluindo derrame pleural, edema pulmonar, anemia, ou infiltração no pulmão. Durante esta avaliação, as diretrizes para o controle de reações adversas não-hematológicas devem ser seguidas (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Caso a reação adversa seja grave, o tratamento deverá ser suspenso até que o evento tenha evoluído para a resolução ou melhorado. Caso não seja encontrado diagnóstico alternativo, o diagnóstico de HAP deverá ser considerado. Caso a HAP seja confirmada, SPRYCEL deve ser permanentemente descontinuado. Acompanhamento deve ser realizado de acordo com as diretrizes de

prática padrão. Melhoras nos parâmetros clínicos e hemodinâmicos foram observadas em pacientes tratados com SPRYCEL com HAP após a interrupção da terapia de SPRYCEL.

Lactose

O SPRYCEL contém 135 mg de lactose monoidratada em uma dose de 100 mg ao dia e 189 mg de lactose monoidratada em uma dose de 140 mg ao dia.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia do SPRYCEL em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico

Nenhuma diferença na RCyC e RMM confirmadas foram observadas entre pacientes jovens e idosos. Dos 2182 pacientes nos estudos clínicos de SPRYCEL, 547 (25%) tinham 65 anos de idade ou mais e 105 (5%) tinham 75 anos ou mais. Enquanto o perfil de segurança de SPRYCEL na população geriátrica foi similar à população mais jovem, pacientes com 65 anos de idade ou mais foram mais propensos a apresentar as reações adversas mais comumente relatadas: fadiga, derrame pleural, dispneia, tosse, hemorragia gastronintestinal baixa, e distúrbio de apetite, e são mais prováveis de experienciar as reações adversas menos frequentemente reportadas: distenção abdominal, tontura, efusão do pericárdio, insuficiência cardíaca congestiva e perda de peso, e devem ser cuidadosamente monitorados.

Insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do dasatinibe foi avaliado em voluntários saudáveis com função normal do fígado e pacientes com moderada (Child-Pugh Classe B) e grave (Child-Pugh Classe C) insuficiência hepática. Comparado aos voluntários saudáveis com função hepática normal, os parâmetros farmacocinéticos de normalização da dose foram diminuídos nos pacientes com insuficiência hepática.

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**). Recomenda-se cuidado ao administrar SPRYCEL a pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

No momento não existem estudos clínicos com SPRYCEL em pacientes com insuficiência renal. Menos de 4% do dasatinibe e seus metabólitos são excretados pelos rins.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

- Carcinogênese

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos, foram administradas a ratos doses orais de dasatinibe de 0,3; 1 e 3 mg/kg/dia. A maior dose resultou em níveis de exposição plasmática da droga (AUC) de aproximadamente 60% da exposição humana com 100 mg uma vez ao dia. Foi observado um aumento estatisticamente significativo na incidência combinada de carcinoma de células escamosas e papilomas no útero e colo de doses elevadas em fêmeas e de adenoma de próstata de baixas doses em machos. A relevância desses achados do estudo de carcinogenicidade em ratos para humanos não é conhecida.

- Mutagênese

O dasatinibe foi clastogênico quando testado *in vitro* em células de ovário de hamster chinês, com ou sem ativação metabólica. O dasatinibe não foi mutagênico quando testado em um ensaio de células bacterianas *in vitro* (teste de Ames) e não foi genotóxico em um estudo em células de micronúcleo de ratos *in vivo*.

- Comprometimento da Fertilidade

O dasatinibe não afetou a fertilidade masculina ou feminina em um estudo de fertilidade convencional e de desenvolvimento embrionário inicial em ratos, mas induziu a letalidade embrionária em exposição à droga plasmática (AUC) similar às exposições em humanos na dose de 100 mg uma vez ao dia. Em estudos de

desenvolvimento embriofetal, o dasatinibe também induziu a letalidade embrionária com diminuições associadas no tamanho das ninhadas em ratos, bem como alterações esqueléticas fetais em ratos e coelhos. Estes efeitos ocorreram em doses que não produziram toxicidade materna, indicando que o dasatinibe é uma substância tóxica seletiva para reprodução a partir da implantação até a conclusão da organogênese. Em um estudo exploratório de desenvolvimento pré e pós natal, a exposição indireta de filhotes de ratos ao dasatinibe (no útero ou durante o aleitamento) iniciando a partir do final da organogênese até o início da lactação era incompatível com a sobrevivência dos filhotes, mesmo com exposições maternas que são subterapêutica.

Os efeitos potenciais de SPRYCEL no esperma foram avaliados em um estudo oral de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos. O dasatinibe não é uma substância tóxica para a reprodução em ratos machos em exposições clinicamente relevantes. No entanto, os dados da avaliação da toxicidade reprodutiva em pacientes do sexo masculino em tratamento com SPRYCEL são limitados.

Homens e mulheres com vida sexual ativa e em idade fértil, devem usar meios de contracepção adequados durante a terapia com SPRYCEL.

Gravidez

O uso de SPRYCEL não é recomendado em mulheres grávidas ou que planejam engravidar. Se SPRYCEL for usado durante a gestação ou caso a paciente engravidar durante a terapia com SPRYCEL, a paciente deve ser informada sobre o risco potencial ao feto. Deve-se aconselhar as mulheres com potencial reprodutivo a evitar a gravidez, o que pode incluir o uso de contracepção, durante o tratamento com SPRYCEL.

O dasatinibe pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Desfechos adversos fetais e infantis foram relatados em mulheres que tomaram SPRYCEL durante a gravidez. Nos estudos de reprodução em animais, foram observadas toxicidades embriofetais, incluindo malformações ósseas, em ratos e coelhos em concentrações plasmáticas abaixo daquelas em humanos recebendo doses terapêuticas de dasatinibe. Houveram relatos pós-comercialização de aborto espontâneo e anomalias fetais e infantis de mulheres que utilizaram SPRYCEL durante a gravidez.

Em estudos pré-clínicos, em concentrações plasmáticas abaixo daquelas observadas em humanos recebendo doses terapêuticas de dasatinibe, foi observada toxicidade fetal em ratos e coelhos. Morte dos fetos foi observada em ratos.

Categoria D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não se sabe se SPRYCEL é excretado no leite humano. Dado que muitas drogas são excretadas no leite humano e dado o potencial de reações adversas sérias de SPRYCEL em lactentes, deve-se decidir em descontinuar a amamentação ou descontinuar a droga, levando em consideração a importância da droga para a mãe. Mulheres que estão tomando SPRYCEL não devem amamentar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas que podem aumentar a concentração plasmática do dasatinibe

- Inibidores da CYP3A4

O dasatinibe é um substrato da CYP3A4. Em um estudo com 18 pacientes com tumores sólidos, 20 mg de dasatinibe administrado uma vez ao dia, juntamente com 200 mg de cetoconazol duas vezes ao dia aumentaram a

Cmax e AUC do dasatinibe em quatro e cinco vezes, respectivamente. O uso concomitante de SPRYCEL e drogas que inibem a CYP3A4 (exemplo: cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina e voriconazol) podem aumentar a exposição ao dasatinibe e devem ser evitadas. A escolha de medicação concomitante alternativa com mínimo ou nenhum potencial para inibição de CYP3A4 é recomendada. Se a administração sistêmica de um potente inibidor de CYP3A4 não puder ser evitada, o paciente deve ser monitorado de perto para a toxicidade. (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Modificação de Dose**).

Drogas que podem diminuir a concentração plasmática do dasatinibe

- Indutores da CYP3A4

Medicamentos que induzem a atividade da CYP3A4 podem reduzir a exposição ao dasatinibe. Quando uma dose matinal de SPRYCEL foi administrada após 8 dias de administração contínua pela noite de 600mg de rifampicina, um potente indutor da CYP3A4, a Cmax média e AUC de dasatinibe diminuíram em 81% e 82%, respectivamente. Agentes alternativos com nenhum ou mínimo potencial de indução da enzima devem ser considerados. Se SPRYCEL deve ser administrado com um indutor de CYP3A4 (exemplo: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, fenobarbital), um aumento de dose de SPRYCEL deve ser considerado. (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Modificação de Dose**). Não é recomendado o uso de potentes indutores da CYP3A4 concomitantemente com SPRYCEL.

- Antiácidos

Dados pré-clínicos demonstraram que a solubilidade do dasatinibe é dependente do pH. Em um estudo com 24 indivíduos saudáveis, a administração de 30 mL de hidróxido de alumínio/ hidróxido de magnésio 2 horas antes de uma dose única de 50mg de SPRYCEL não foi associada com mudanças relevantes na AUC de dasatinibe; entretanto, a Cmax de dasatinibe aumentou 26%. Quando 30 mL de hidróxido de alumínio/ hidróxido de magnésio foi administrado aos mesmos indivíduos concomitantemente com uma dose de 50mg de SPRYCEL, uma redução de 55% na AUC de dasatinibe e uma redução de 58% na Cmax foram observadas. Administração simultânea de SPRYCEL com antiácidos deve ser evitada. Se uma terapia antiácida for necessária, o antiácido deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois da dose de SPRYCEL.

- Antagonistas de H2/ inibidores da bomba de prótons

Supressão da secreção gástrica por antagonistas de H2 ou inibidores de bomba de prótons (exemplo: famotidina e omeprazol), por longos períodos, poderá reduzir a exposição do dasatinibe. Em um estudo com 24 indivíduos saudáveis, administração de uma dose única de 50 mg de SPRYCEL 10 horas após famotidina reduziu a AUC e a Cmax de dasatinibe em 61% e 63%, respectivamente. O uso concomitante de antagonistas de H2 ou inibidores da bomba de prótons com SPRYCEL não é recomendado. O uso de antiácidos deve ser considerado no lugar de antagonistas de H2 ou inibidores da bomba de prótons em pacientes recebendo SPRYCEL.

Drogas que podem ter suas concentrações plasmáticas alteradas pelo dasatinibe

- Substratos da CYP3A4

Dados de um estudo de dose única realizado com 54 indivíduos saudáveis indicam que a Cmax média e AUC da simvastatina, um substrato da CYP3A4, foram aumentadas em 37% e 20%, respectivamente, quando a simvastatina foi administrada em combinação com uma dose única de 100 mg de SPRYCEL. O uso concomitante de dasatinibe com o substrato da CYP3A4 pode aumentar a exposição do substrato da CYP3A4. Desta maneira, substratos da CYP3A4 conhecidos por ter baixo índice terapêutico como, alfentanil, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanil, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus e alcalóides de ergot (ergotamina, diidroergotamina) devem ser administrados com cautela em pacientes recebendo SPRYCEL.

Interações Medicamento-Alimento

Suco de toranja (*grapefruit*) pode aumentar a concentração plasmática de dasatinibe e deve ser evitado.

A Erva de São João pode diminuir as concentrações plasmáticas de dasatinibe de maneira imprevisível e deve ser evitada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos de 20 mg: comprimidos revestidos de coloração branca a quase branca, biconvexos, redondos com “BMS” impresso em um lado e “527” no outro lado.

Comprimidos de 50 mg: comprimidos revestidos de coloração branca a quase branca, biconvexos, ovais com “BMS” impresso em um lado e “528” no outro lado.

Comprimidos de 100 mg: comprimidos revestidos de coloração branca a quase branca, biconvexos, ovais com “BMS 100” impresso em um lado e “852” no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose inicial recomendada de SPRYCEL para Leucemia Mieloide Crônica (LMC) na fase crônica é 100 mg administrada oralmente uma vez ao dia. A dose inicial recomendada de SPRYCEL para Leucemia Mieloide Crônica (LMC) na fase acelerada, blástica mieloide /linfóide, ou para Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia-positivo (LLA Ph+) é de 140 mg administrada oralmente uma vez ao dia. Os comprimidos não devem ser esmagados ou cortados. Eles devem ser ingeridos inteiros. SPRYCEL pode ser administrado junto ou não com a alimentação, pela manhã ou à noite.

Em estudos clínicos, o tratamento com SPRYCEL foi continuado até a progressão da doença ou até que o paciente não tolerasse mais o medicamento. O efeito da suspensão do tratamento na evolução da doença a longo prazo após atingir-se uma resposta citogenética (incluindo resposta citogenética completa [RCyC]) ou resposta molecular maior (RMM e RM4.5) não foi investigado.

Modificação da dose

O aumento ou redução da dose é recomendado baseado na resposta e tolerabilidade individual do paciente.

- Concomitantemente com fortes indutores da CYP3A4

O uso concomitante de um forte indutor da CYP3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de dasatinibe e deve ser evitado (exemplo: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, fenobarbital). Erva de São João pode diminuir as concentrações plasmáticas de dasatinibe de maneira imprevisível e deve ser evitada. Se fortes indutores da CYP3A4 devem ser co-administrados aos pacientes, baseado nos estudos farmacocinéticos, um aumento na dose de SPRYCEL deve ser considerado. Se a dose de SPRYCEL for aumentada, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para a toxicidade (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- Concomitantemente com fortes inibidores da CYP3A4

Inibidores da CYP3A4 (exemplo: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, e voriconazol) podem aumentar a concentração plasmática de dasatinibe. Suco de toranja (*grapefruit*) também pode aumentar a concentração plasmática de dasatinibe e deve ser evitado.

A escolha de medicação concomitante alternativa com mínimo ou nenhum potencial para inibição enzimática, se possível, é recomendada. Se SPRYCEL precisar ser administrado com um inibidor potente da CYP3A4, um decréscimo da dose deve ser considerado. Baseado em estudos farmacocinéticos, um decréscimo para 20 mg diários deve ser considerado para pacientes tomando 100 mg por dia de SPRYCEL. Para pacientes tomando 140 mg por dia de SPRYCEL, um decréscimo para 40 mg por dia deve ser considerado. Essas reduções na dose de SPRYCEL são previstas para ajustar a área sob a curva (AUC) para a faixa observada sem inibidores de CYP3A4. No entanto, não existem dados clínicos com esses ajustes de dose em pacientes recebendo fortes inibidores de CYP3A4. Se SPRYCEL não é tolerado após a redução da dose, ou o forte inibidor de CYP3A4 deve ser descontinuado, ou o tratamento com SPRYCEL deve ser interrompido até que o tratamento com o inibidor seja terminado. Quando o forte inibidor é descontinuado, um período de eliminação (*washout*) de aproximadamente uma semana deve ser considerado antes que a dose de SPRYCEL seja aumentada (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Escalonamento da dose

Em estudos clínicos realizados com pacientes adultos com LMC e LLA Ph+, o escalonamento da dose para 140 mg uma vez ao dia (LMC fase crônica) ou 180 mg uma vez ao dia (LMC fase avançada e LLA Ph+) foi permitido para os pacientes que não atingiram uma resposta hematológica ou citogenética na dose inicial recomendada.

Ajuste da dose para reações adversas

- Mielossupressão

Em estudos clínicos, a mielossupressão foi tratada com a interrupção da dose, redução da dose ou suspensão da terapia em estudo. O fator de crescimento hematopoiético tem sido utilizado em pacientes com mielossupressão resistente. As diretrizes para modificação de dose estão resumidas na Tabela 4.

Tabela 4: Ajustes da Dose para Neutropenia e Trombocitopenia

LMC Fase crônica (dose inicial 100 mg uma vez ao dia)	CNA* < $0,5 \times 10^9/L$ ou Plaquetas < $50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> Suspender SPRYCEL até $CNA \geq 1,0 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Recomeçar o tratamento com SPRYCEL na dose original inicial se houver recuperação em ≤ 7 dias. Se as plaquetas < $25 \times 10^9/L$ ou recorrência de $CNA < 0,5 \times 10^9/L$ por > 7 dias, repetir a Etapa 1 e reiniciar o SPRYCEL em dose reduzida de 80 mg uma vez ao dia (segundo episódio) ou descontinuá-lo (terceiro episódio).
LMC Fase Acelerada, LMC Fase Blástica e LLA Ph+ (dose inicial 140 mg uma vez ao dia)	CNA* < $0,5 \times 10^9/L$ ou Plaquetas < $10 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> Verificar se a citopenia está relacionada com a leucemia (aspirado ou biópsia de medula óssea). Se a citopenia não estiver relacionada com a leucemia, suspender SPRYCEL até $CNA \geq 1,0 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ e reiniciar na dose original inicial. No caso de recorrência da citopenia, repetir Etapa 1

Tabela 4: Ajustes da Dose para Neutropenia e Trombocitopenia	
	<p>e reiniciar SPRYCEL na dose reduzida de 100 mg uma vez ao dia (segundo episódio) ou 80 mg uma vez ao dia (terceiro episódio).</p> <p>4. Se a citopenia estiver relacionada com a leucemia, considere o escalonamento da dose para 180 mg uma vez ao dia.</p>

*CNA: Contagem de neutrófilos absolutos

- Reações adversas não-hematológicas

Caso haja o desenvolvimento de reações adversas não-hematológicas graves com o uso do SPRYCEL, o tratamento deve ser suspenso até a resolução ou melhora do evento. Então o tratamento pode ser reiniciado conforme adequado em uma dose reduzida dependendo da gravidade inicial e da recorrência do evento (vide **5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Manuseio e Descarte

Procedimentos para o manuseio correto e descarte de medicamentos contra o câncer devem ser considerados. Foram publicadas diversas diretrizes sobre o assunto.

SPRYCEL (dasatinibe) comprimidos consiste de um comprimido central (contendo a substância ativa), revestido por uma camada de filme para impedir a exposição dos profissionais de saúde à substância ativa.

Recomenda-se o uso de luvas ao manusear os comprimidos, especialmente se os comprimidos forem esmagados ou quebrados. Os profissionais de saúde devem usar luvas descartáveis de quimioterapia para o descarte adequado de forma a minimizar o risco de exposição dérmica. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Mulheres grávidas devem evitar a exposição aos comprimidos amassados ou quebrados.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Para segurança e eficácia desta apresentação, SPRYCEL não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas estão discutidas com mais detalhes em outros itens da bula:

- Mielossupressão (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Ajuste da dose para reações adversas e PRECAUÇÕES - Gerais**)
- Eventos relacionados a sangramentos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gerais**)
- Retenção de líquidos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gerais**)
- Prolongamento do QT (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gerais**)
- Hipertensão Pulmonar Arterial (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gerais**)

Pelo fato dos estudos clínicos serem conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de uma droga não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de uma outra droga e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Os dados descritos a seguir demonstram a exposição do SPRYCEL em todas as doses em 2388 pacientes com LMC ou LLA Ph+ intolerantes ou resistentes ao imatinibe nos estudos clínicos, sendo que 1618 pacientes com um

mínimo de 2 anos de acompanhamento e 662 pacientes com LMC em fase crônica com acompanhamento mínimo de 84 meses (dose inicial 100 mg uma vez ao dia, 140 mg uma vez ao dia, 50 mg duas vezes ao dia ou 70 mg duas vezes ao dia). A duração média do tratamento em 2388 pacientes foi de 15 meses (variando de 0 a 66 meses). Em pacientes com LMC em fase crônica, a duração média do tratamento para pacientes ainda em terapia (n=205) foi de 59 meses (entre 28-66 meses).

A maioria dos pacientes tratados com SPRYCEL apresentou algum tipo de reação adversa em algum momento. O medicamento foi suspenso em decorrência de reações adversas em 2 anos em 15% dos pacientes com LMC na fase crônica para todas as dosagens, 16% em LMC na fase acelerada, 15% em LMC na fase mieloide blástica e 8% em LMC na fase linfoide blástica, e 8% em LLA Ph+. Em estudo para otimização da dose em pacientes com LMC na fase crônica com pelo menos 84 meses de acompanhamento, a taxa de descontinuação devido à reação adversa foi de 21% em pacientes tratados com 100 mg uma vez ao dia.

Os eventos adversos relatados mais frequentemente (relatados em $\geq 20\%$ dos pacientes) incluíram mielossupressão, retenção de líquidos, diarreia, cefaleia, dispneia, fadiga e dor musculoesquelética.

Os eventos adversos graves foram relatados em 26,1% dos pacientes tratados na dose recomendada de 100 mg uma vez ao dia em um estudo clínico Fase 3 com pacientes com LMC na fase crônica resistentes ou intolerantes à terapia anterior com imatinibe. O único evento adverso grave reportado em $\geq 5\%$ dos pacientes foi derrame pleural (10%).

Leucemia Mieloide Crônica

A duração média do tratamento para pacientes com LMC na fase crônica que receberem 100 mg uma vez ao dia foi de 37 meses (faixa de 1-91,1 meses). A duração média do tratamento para pacientes com LMC na fase avançada que receberam 140 mg uma vez ao dia foi de 15 meses (faixa 0,03-36 meses) para LMC na fase acelerada, 3 meses (0,03-29 meses) para LMC na fase mieloide blástica, e 3 meses (faixa 0,1-10 meses) para LMC na fase linfoide blástica.

As reações adversas (excluindo anormalidades laboratoriais) que foram reportadas em pelo menos 10% dos pacientes com LMC que receberam as doses iniciais recomendadas de SPRYCEL estão demonstradas por fase da doença na Tabela 5.

Tabela 5: Reações Adversas relatadas em $\geq 10\%$ dos pacientes em Estudos Clínicos do SPRYCEL em LMC em fase crônica

Termo preferido	100 mg uma vez ao dia		140 mg uma vez ao dia					
	Crônico (n=165)		Acelerada (n=157)		Mieloide Blástica (n=74)		Linfoide Blástica (n=33)	
	Todos os Graus	3/4	Todos os Graus	3/4	Todos os Graus	3/4	Todos os Graus	3/4
Porcentagem (%) dos pacientes								
Retenção de Líquidos	42	5	35	8	34	7	21	6
Edema Superficial localizado	21	0	18	1	14	0	3	0
Derrame Pleural	24	4	21	7	20	7	21	6
Edema generalizado	4	0	1	0	3	0	0	0
Derrame do pericárdio	2	1	3	1	0	0	0	0

Insuficiência cardíaca congestiva/ disfunção cardíaca ^a	0	0	0	0	4	0	0	0
Edema pulmonar	0	0	1	0	4	3	0	0
Cefaleia	33	1	27	1	18	1	15	3
Diarreia	28	2	31	3	20	5	18	0
Fadiga	26	4	19	2	20	1	9	3
Dispneia	24	2	20	3	15	3	3	3
Dor músculo-esquelética	22	2	11	0	8	1	0	0
Náusea	18	1	19	1	23	1	21	3
Erupção cutânea ^b	18	2	15	0	16	1	21	0
Mialgia	13	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Artralgia	12	1	10	0	5	1	0	0
Infecção (incluindo bacteriana, viral, fúngica e não-especificada)	13	1	10	6	14	7	9	0
Dor abdominal	12	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hemorragia	11	1	26	8	19	9	24	9
Sangramento gastrointestinal	2	1	8	6	9	7	9	3
Sangramento no SNC	0	0	1	1	0	0	3	3
Prurido	10	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dor	10	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vômito	NA	NA	11	1	12	0	15	0
Pirexia	NA	NA	11	2	18	3	6	0
Neutropenia febril	NA	NA	4	4	12	12	12	12

^a Inclui disfunção ventricular, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, cardiomiopatia congestiva, disfunção diastólica, decréscimo da fração de ejeção e insuficiência ventricular.

^b Inclui erupção da droga, eritema, eritema multiforme, eritrose, erupção cutânea exfoliativa, eritema generalizado, erupção cutânea genital, erupção cutânea de calor, milia, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular, erupção pruriginosa, erupção cutânea pustular, esfoliação da pele, irritação da pele, urticária vesiculosa, e erupção cutânea vesicular.

As taxas cumulativas de reações adversas selecionadas que foram relatadas ao longo do tempo em pacientes tratados com a dose de início recomendada de 100 mg uma vez ao dia em um estudo clínico de fase 3 com pacientes com LMC de fase crônica resistentes ou intolerantes ao imatinibe são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6: Reações adversas Selecionadas Reportadas em um Estudo Clínico Fase 3 de Otimização de Dose (LMC em Fase Crônica Resistente ou Intolerante ao imatinibe)^a

Termo Preferido	Mínimo de 2 Anos de Acompanhamento	Mínimo de 5 Anos de Acompanhamento	Mínimo de 7 anos de Acompanhamento
	Todos os Graus	Todos os Graus	Todos os Graus
	Percent (%) of Patients		
Diarreia	27 2	28 2	28 2
Retenção de Líquido	34 4	42 6	48 7
Edema Superficial	18 0	21 0	22 0
Derrame Pleural	18 2	24 4	28 5
Edema generalizado	3 0	4 0	4 0
Efusão do pericárdio	2 1	2 1	3 1
Hipertensão pulmonar	0 0	0 0	2 1
Hemorragia	11 1	11 1	12 1
Sangramento gastrointestinal	2 1	2 1	2 1

^a Resultados do Estudo Clínico Fase 3 de optimização de dose relatados com a população de dose inicial recomendada de 100 mg uma vez ao dia.

Anormalidades Laboratoriais

A mielossupressão foi comumente relatada em todas as populações de pacientes. A frequência de neutropenia, trombocitopenia e anemia de Graus 3 ou 4 foi mais alta em pacientes com LMC na fase avançada do que em pacientes com LMC na fase crônica (Tabela 7). Mielossupressão foi relatada em pacientes com valores laboratoriais basais normais bem como em pacientes que já apresentavam anormalidades laboratoriais.

Em pacientes que apresentaram mielossupressão grave, a recuperação ocorreu geralmente após interrupção ou redução das doses, e a descontinuação permanente do tratamento ocorreu em 5% dos pacientes (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Elevações de Grau 3 ou 4 da transaminase ou bilirrubina e hipocalcemia, hipocalcemia e hipofosfatemia de graus 3 e 4 foram relatadas em pacientes em todas as fases de LMC, porém foram relatadas com uma frequência aumentada em pacientes com LMC nas fases mieloide ou linfóide blásticas. Elevações na transaminase ou bilirrubina foram geralmente tratadas com redução ou interrupção da dose. Pacientes desenvolvendo hipocalcemia graus 3 ou 4 durante o tratamento com SPRYCEL frequentemente recuperaram-se com suplementação oral de cálcio.

Anormalidades laboratoriais relatadas em pacientes com LMC que receberam as doses iniciais recomendadas de SPRYCEL estão demonstradas, por fase da doença, na Tabela 7.

Tabela 7: Anormalidades Laboratoriais CTC Grau 3/4 em Estudos Clínicos em LMC

	Fase crônica LMC	LMC na fase avançada 140 mg uma vez ao dia
--	-----------------------------	---

	100 mg uma vez ao dia (n=165)	Fase Acelerada (n=157)	Fase Mieloide Blástica (n=74)	Fase Linfóide Blástica (n=33)
	Porcentagem (%) de pacientes			
Parâmetros hematológicos*				
Neutropenia	36	58	77	79
Trombocitopenia	24	63	78	85
Anemia	13	47	74	52
Parâmetros bioquímicos				
Hipofosfatemia	10	13	12	18
Hipocalemia	2	7	11	15
Hipocalcemia	<1	4	9	12
TGP (ALT) Elevada	0	2	5	3
TGO (AST) Elevada	<1	0	4	3
Bilirrubina Elevada	<1	1	3	6
Creatinina Elevada	0	2	8	0

Graus de CTC: neutropenia (Grau 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$, Grau 4 $< 0,5 \times 10^9/L$), trombocitopenia (Grau 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/L$, Grau 4 $< 25 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobina Grau 3 $\geq 65 - < 80 \text{ g/L}$, Grau 4 $< 65 \text{ g/L}$), elevação de creatinina (Grau 3 $> 3 - 6 \times$ o limite superior do intervalo normal (ULN), Grau 4 $> 6 \times$ ULN); bilirrubina elevada (Grau 3 $> 3 - 10 \times$ ULN, grau 4 $> 10 \times$ ULN); elevadas SGOT ou TGP (Grau 3 $> 5 - 20 \times$ ULN, grau 4 $> 20 \times$ LSN), hipocalcemia (Grau 3 $< 7,0 - 6,0 \text{ mg/dL}$, Grau 4 $< 6,0 \text{ mg/dL}$); hipofosfatemia (Grau 3 $< 2,0 - 1,0 \text{ mg/dL}$, Grau 4 $< 1,0 \text{ mg/dL}$), hipocalemia (Grau 3 $< 3,0 - 2,5 \text{ mmol/L}$, Grau 4 $< 2,5 \text{ mmol/L}$).

* Parâmetros hematológicos para dosagem de 100 mg uma vez ao dia em pacientes com LMC em fase crônica reflete mínimo de 60 meses de acompanhamento.

Entre os pacientes com LMC em fase crônica, a taxa cumulativa de citopenias grau 3 ou 4 foram semelhantes aos 2 e 5 anos, incluindo: neutropenia (36% vs 36%), trombocitopenia (23% vs 24%) e anemia (13% vs 13%).

Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia-positivo (LLA Ph+)

Um total de 135 pacientes com LLA Ph+ foram tratados com SPRYCEL em estudos clínicos. A duração média do tratamento foi de 3 meses (faixa de 0,03 – 31 meses). O perfil de segurança de pacientes com LLA Ph+ foi similar ao daqueles com LMC na fase blástica/linfóide. As reações adversas mais frequentemente reportadas incluíram eventos de retenção de líquidos como derrame pleural (24%) e edema superficial (19%), e desordens gastrointestinais como diarreia (31%), náusea (24%), e vômito (16%). Hemorragia (19%), pirexia (17%), erupção cutânea (16%), e dispneia (16%) também foram frequentemente reportados. As reações adversas graves mais frequentemente reportadas incluíram derrame pleural (11%), sangramento gastrointestinal (7%), neutropenia febril (6%), infecção (5%), pirexia (4%), pneumonia (3%), diarreia (3%), náusea (2%), vômito (2%), e colite (2%).

Dados Adicionais de Estudos Clínicos

Os seguintes eventos adversos foram relatados em pacientes nos estudos clínicos de LMC e LLA Ph+ com SPRYCEL em uma frequência $\geq 10\%$ (muito comum), 1% - $< 10\%$ (comum), 0,1% - $< 1\%$ (incomum) ou $< 0,1\%$ (raro). Estes eventos são incluídos com base na relevância clínica.

- Distúrbios gastrintestinais: $\geq 10\%$ - diarreia, náusea, vômito, dor abdominal; 1% - $< 10\%$ - sangramento gastrointestinal, inflamação das mucosas (incluindo mucosite/ estomatite), dispepsia, distensão abdominal, constipação, gastrite, colites (incluindo colite neutropênica), patologias dos tecidos moles da via oral; 0,1% - $< 1\%$ - ascite, disfagia, fissura anal, úlcera gastrointestinal superior, esofagite, pancreatite, doença do refluxo gastroesofágico; $< 0,1\%$ - gastroenteropatia perdedora de proteínas, íleo, pancreatite aguda, fistula anal.

- Distúrbios gerais e condições no local de administração: ≥10% – retenção de líquidos, fadiga, edema superficial, pirexia, edema periférico, edema facial; 1% - <10% – astenia, dor, dor no peito, edema generalizado, arrepios; 0,1% - < 1% - mal-estar, outro edema superficial; <0,1% - alteração de marcha.

- Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: ≥10% – rash cutâneo; 1% - < 10% – prurido, alopecia, acne, pele seca, hiper-hidrose, urticária, dermatite (incluindo eczema); 0,1% - < 1% - distúrbio de pigmentação, úlcera da pele, condições bolhosas, reação de fotossensibilidade, distúrbio nas unhas, dermatose neutrofílica febril aguda, paniculite, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alteração capilar; <0,1% - vasculite leucocitoclástica, fibrose cutânea.

- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: ≥10% – derrame pleural, dispneia; 1% - < 10% - edema pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonite, hipertensão pulmonar, tosse; 0,1% - < 1% - asma, broncoespasmo, disfonia, hipertensão arterial pulmonar; < 0,1% - síndrome da angústia respiratória aguda, embolismo pulmonar.

- Distúrbios do sistema nervoso: ≥10% – cefaleia; 1% - < 10% - neuropatia (incluindo neuropatia periférica), tonturas, disgeusia, sonolência; 0,1% - < 1% - sangramento no sistema nervoso central, amnésia, tremor, síncope, distúrbio de equilíbrio; < 0,1% - convulsões, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, neurite óptica, paralisia do 7º nervo, demência, ataxia.

- Distúrbios do sangue e sistema linfático: ≥10% – mielosupressão (incluindo anemia, neutropenia e trombocitopenia); 1% - < 10% – pancitopenia, neutropenia febril; 0,1%-1% - linfoadenopatia, linfopenia; <0,1% - aplasia pura de células vermelhas.

- Distúrbios músculo esqueléticos e do tecido conjuntivo: ≥ 10% – dor músculo-esquelética; 1% - < 10% - artralgia, mialgia, fraqueza muscular, rigidez muscular esquelética, espasmo muscular, 0,1% - < 1% - rabdomiólise, tendinite, inflamação muscular, osteonecrose, artrite.

- Investigações: 1% - < 10% – aumento do peso, diminuição do peso; 0,1% - < 1% - creatinina fosfoquinase sanguínea aumentada, aumento da gama-glutamiltransferase.

- Infecções e infestações: ≥10% – infecção (incluindo bacteriana, viral, fúngica e não específica); 1% - < 10% – pneumonia (incluindo bacteriana, viral e fúngica), infecções/ inflamação do trato respiratório superior, infecção pelo vírus do herpes, infecção enterocolite; septicemia (incluindo relatos incomuns de resultados fatais).

- Distúrbios do metabolismo e nutrição: 1% - < 10% – anorexia, distúrbios do apetite, hiperuricemias; 0,1% - < 1% - hipoalbuminemia, síndrome da lise tumoral, desidratação, hipercolesterolemia; <0,1% - diabetes mellitus.

- Distúrbios cardíacos: 1% - < 10% – derrame pericárdico, insuficiência cardíaca congestiva/ disfunção cardíaca, arritmias (incluindo taquicardia), palpitações; 0,1% - < 1% - angina pectoris, cardiomegalia, pericardite, arritmia ventricular (incluindo taquicardia ventricular), infarto do miocárdio (incluindo resultados fatais), prolongamento do QT, eletrocardiograma da onda T anormal, aumento da troponina; < 0,1% - cor pulmonale, miocardite, síndrome coronariana aguda, parada cardíaca, prolongamento do intervalo PR do eletrocardiograma, doença arterial coronariana, pleuropericardite.

- Distúrbios oculares: 1% - < 10% – distúrbio visual (incluindo perturbação visual, visão obscurecida, e acuidade visual reduzida), vista seca; 0,1% - < 1% - conjuntivite, deficiência visual, fotofobia, aumento do lacrimejamento.

- Distúrbios vasculares: ≥ 10% – hemorragia; 1% - < 10% – rubores, hipertensão; 0,1% - < 1% - hipotensão, tromboflebite; < 0,1% - livedo reticulares, trombose venosa profunda, embolismo.

- Distúrbios psiquiátricos: 1% - < 10% – insônia, depressão; 0,1% - < 1% - ansiedade, instabilidade emocional, confusão, redução da libido.

- **Gravidez, Puerpério e Condições pré-natais:** <0,1% - aborto.
- **Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas:** 0,1% - < 1% – ginecomastia, desordem menstrual.
- **Lesões, intoxicações e complicações do procedimento:** 1% - < 10% – contusão.
- **Distúrbios do ouvido e labirinto:** 1% - < 10% – tinnitus; 0,1% - < 1% - vertigem, perda da audição.
- **Distúrbios hepatobiliares:** 0,1% - < 1% - colestase, colecistite, hepatite.
- **Distúrbios renais e urinários:** 0,1% - < 1% – frequência urinária, insuficiência renal, proteinúria; <0,1% - falência renal.
- **Distúrbios imunológicos:** 0,1% - < 1% - hipersensibilidade (incluindo eritema nodoso).
- Desordens endócrinas: 0,1% - < 1% - hipotireoidismo; < 0,1% - hipertireoidismo, tireoidite.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram identificadas durante o uso de SPRYCEL após sua aprovação. Devido ao fato de que essas reações são reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao produto.

- **Distúrbios cardíacos:** fibrilação atrial / *flutter* atrial^a
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** doença pulmonar intersticial,
- **Distúrbios de pele e tecido subcutâneo:** síndrome de Stevens-Johnson^b

^a Tipicamente reportado em pacientes idosos ou em pacientes com fatores de confusão, incluindo significantes distúrbios cardiovasculares ou cardíacos simultâneos ou subjacentes, ou outras comorbidades significantes (por exemplo.: infecção grave / sepse, anormalidades eletrolíticas).

^b No período pós-comercialização foram relatados casos individuais de síndrome de Stevens-Johnson. Não foi possível determinar se estas reações mucocutâneas adversas estavam diretamente relacionadas a SPRYCEL ou a medicações concomitantes.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Experiência de superdose com SPRYCEL nos estudos clínicos está limitada a casos isolados. A maior superdose de 280 mg por dia durante 1 semana foi relatada em dois pacientes e ambos desenvolveram significante diminuição na contagem de plaquetas. Uma vez que SPRYCEL está associado com grave mielossupressão (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**), pacientes que tomaram mais do que a dose recomendada devem ser cuidadosamente monitorados para mielossupressão e tratamento de suporte adequado deve ser dado.

Superdose aguda em animais foi associada à cardiototoxicidade. Evidências de cardiotoxicidade incluíram necrose ventricular e hemorragia valvular/ ventricular/ atrial em doses únicas \geq 100 mg/Kg (600 mg/m²) em roedores. Houve uma tendência para aumento da pressão arterial sistólica e diastólica em macacos em doses únicas \geq 10 mg/Kg (120 mg/m²).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication N°. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999, http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* (2006) 63:1172–1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO (eds). 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd ed). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

Reg. MS – 1.0180.0392

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira
CRF-SP n° 12.529

Fabricado por:
Bristol Myers Squibb Company
4601 Highway 62 East
Mount Vernon – Indiana – EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07



Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/03/2015.



Rev0215

DAR-BR-WI-002 TMP 002
Histórico de alteração para a bula

SPRYCEL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/07/2013	0601650132	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos 20 mg, 50 mg, 100mg e 140 mg
10/12/2013	1037771139	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos 20 mg, 50 mg, 100mg e 140 mg
14/11/2014	1028934148	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos 20 mg, 50 mg, 100mg e 140 mg
05/03/2015		10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos 20 mg, 50 mg e 100mg