

Sprycel®
dasatinibe

Ministério da Saúde

APRESENTAÇÃO

SPRYCEL (dasatinibe) é apresentado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos, na concentração de 20 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 ou 100 mg de dasatinibe e os seguintes ingredientes inativos: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hiprolose e estearato de magnésio. O comprimido é revestido por hipromelose, dióxido de titânio e polietilenoglicol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SPRYCEL é indicado para o tratamento de adultos com leucemia mieloide crônica¹ cromossomo Philadelphia-positivo (LMC Ph⁺) na fase crônica recém-diagnosticada.

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

SPRYCEL também é indicado para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica 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 linfoblástica aguda

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança do SPRYCEL foram investigadas em pacientes adultos com LMC Ph⁺ ou LLA Ph⁺, resistentes ou intolerantes ao imatinibe: 1158 pacientes tinham LMC Ph⁺ na fase crônica, 858 pacientes tinham LMC Ph⁺ na fase acelerada, fase mieloide blástica, ou fase linfóide blástica, e 130 pacientes tinham LLA Ph⁺. Em um estudo clínico de LMC Ph⁺ na fase crônica, a resistência ao imatinibe incluiu falha ao atingir a resposta hematológica completa (RHC; depois de 3 meses), resposta citogenética maior (RCM; depois de 6 meses), ou resposta citogenética completa (RCC; 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 Ph⁺ foi a resposta citogenética maior (RCM), definida como eliminação (resposta citogenética completa, RCC) 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 Ph⁺, e na LLA Ph⁺ foi a resposta hematológica maior (RHM), definida como uma resposta hematológica completa (RHC), ou como nenhuma evidência de leucemia (NEL).

LMC Ph⁺ em fase crônica recém-diagnosticada

Um estudo Fase 3, aberto, multicêntrico, internacional, randomizado foi realizado em pacientes adultos com LMC Ph⁺ fase crônica recém-diagnosticada. Os pacientes foram randomizados para receber SPRYCEL 100 mg uma vez ao dia ou imatinibe 400 mg uma vez ao dia. O desfecho primário foi a taxa de resposta citogenética completa confirmada (RCCc) em 12 meses. Os desfechos secundários incluem o tempo em RCCc (medida da duração da resposta), tempo para RCCc, taxa de resposta molecular maior (RMM), tempo para RMM, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Outros resultados de eficácia relevantes incluem RCC e taxa de resposta molecular completa (RMC).

Um total de 519 pacientes foram randomizados em um grupo de tratamento: 259 para SPRYCEL e 260 para imatinibe. As características basais foram bem balanceadas entre os dois grupos de tratamento com respeito à idade (a mediana foi de 46 anos para o grupo de SPRYCEL e 49 anos para o grupo de imatinibe com 10% e 11% dos pacientes com 65 anos de idade ou mais, respectivamente), gênero (44% e 37% de mulheres, respectivamente) e raça (51% e 55% de caucasianos, 42% e 36% de asiáticos, respectivamente). O tempo mediano do diagnóstico inicial de LMC Ph⁺ até a randomização foi 1 mês (0,03 - 9,72) para dasatinibe e 1 mês (0,10 - 8,02) para imatinibe. Pacientes com história de doença cardíaca grave foram incluídos neste estudo, exceto aqueles que tiveram infarto do miocárdio nos últimos 6 meses, insuficiência cardíaca congestiva ou angina descontrolada nos últimos 3 meses, arritmias significantes ou prolongamento do intervalo QT. Na base, a distribuição dos escores de Hasford foi similar nos grupos de tratamento com SPRYCEL e imatinibe (baixo risco: 33% e 34%, risco intermediário: 48% e 47% e alto risco: 19% e 19%, respectivamente). O status de Performance (ECOG) foi também similar nos grupos de tratamento com SPRYCEL e imatinibe (ECOG 0 = 82% e 79%, ECOG 1 = 18% e 20% e ECOG 2 = 0 e 1%, respectivamente).

Com 12 meses de acompanhamento mínimo, 85% dos pacientes randomizados para o grupo de SPRYCEL e 81% dos pacientes randomizados no grupo do imatinibe ainda estavam recebendo tratamento em primeira linha. A descontinuação devido a progressão da doença ocorreu em 3% dos pacientes tratados com SPRYCEL e 5% dos pacientes tratados com imatinibe. Com acompanhamento mínimo de 60 meses, 61% dos pacientes randomizados para o tratamento com SPRYCEL e 63% dos pacientes randomizados para o tratamento com o imatinibe ainda estavam recebendo tratamento em primeira linha. A descontinuação devido a progressão da doença ocorreu em 7% dos pacientes tratados com SPRYCEL e 9% em pacientes tratados com imatinibe. Descontinuação devido à falha ao tratamento ocorreu em 4% dos pacientes tratados com SPRYCEL e 5% dos pacientes tratados com imatinibe. Descontinuação devido à intolerância ao tratamento ocorreu em 16% dos pacientes tratados com SPRYCEL e 7% dos pacientes tratados com imatinibe.

Os resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 1. Uma proporção maior de paciente estatisticamente significativa no grupo de SPRYCEL alcançou a RCCc comparado com pacientes no grupo de imatinibe dentro dos primeiros 12 meses de tratamento. A eficácia de SPRYCEL foi consistentemente demonstrada entre os diferentes subgrupos, incluindo idade, gênero e escores basais de Hasford.

Tabela 1: Resultados de Eficácia em um Estudo Fase 3 de Pacientes com LMC Ph⁺ na Fase Crônica Recém-diagnosticados

	SPRYCEL n=259	Imatinibe n=260	valor p			
	Taxa de Resposta (95% IC)					
Resposta Citogenética						
em 12 meses						
RCC ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1–71,9)	p<0,007*			
RCC ^b	85,3% (80,4–89,4)	73,5% (67,7–78,7)	—			
em 24 meses						
RCC ^a	80,3%	74,2%	—			
RCC ^b	87,3%	82,3%	—			
em 36 meses						
RCC ^a	82,6%	77,3%	—			
RCC ^b	88,0%	83,5%	—			
em 48 meses						
RCC ^a	82,6%	78,5%	—			
RCC ^b	87,6%	83,8%	—			
em 60 meses						
RCC ^a	83,0%	78,5%	p = 0,1866			
RCC ^b	88,0%	83,8%	—			
Resposta Molecular Maior^c						
12 meses	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p<0,00003*			
24 meses	64,5% (58,3–70,3)	50% (43,8–56,2)	—			
36 meses	69,1% (63,1–74,7)	56,2% (49,9–62,3)	—			
48 meses	75,7% (70,0–80,8)	62,7% (56,5–68,6)	—			
60 meses	76,4% (70,8–81,5)	64,2% (58,1–70,1)	p = 0,0021			
PFS (60 months)	88,9%	89,2%	-			
OS (60 months)	90,9%	89,6%	-			
Razão de Risco						
em 12 meses (99,99% IC)						
Tempo para RCC ^c	1,55 (1,0–2,3)		p<0,0001*			
Tempo para RMM	2,01 (1,2–3,4)		p<0,0001*			
Duração da RCC ^c	0,7 (0,4–1,4)		p<0,035			
em 24 meses (95% IC)						
Tempo para RCC ^c	1,49 (1,22–1,82)		—			
Tempo para RMM	1,69 (1,34–2,12)		—			
Duração da RCC ^c	0,77 (0,55–1,10)		—			
em 36 meses (95% IC)						
Tempo para RCC ^c	1,48 (1,22–1,80)		—			
Tempo para RMM	1,59 (1,28–1,99)		—			
Duração da RCC ^c	0,77 (0,53–1,11)		—			
em 48 meses (95% IC)						
Tempo para RCC ^c	1,45 (1,20–1,77)		—			
Tempo para RMM	1,55 (1,26–1,91)		—			
Duração da RCC ^c	0,81 (0,56–1,17)		—			

Tabela 1: Resultados de Eficácia em um Estudo Fase 3 de Pacientes com LMC Ph⁺ na Fase Crônica Recém-diagnosticados

	SPRYCEL n=259	Imatinibe n=260	valor p
em 60 meses (95% IC)			
Tempo para RCCc	1,46 (1,20, 1,77)		p = 0,0001
Tempo para RMM	1,54 (1,25, 1,89)		p < 0,0001
Duração da RCCc	0,79 (0,55-1,13)		p = 0,1983

^a Resposta citogenética completa confirmada (RCCc) é definida como a resposta notada em duas ocasiões consecutivas (em no mínimo 28 dias de distância).

^b Resposta citogenética Completa (RCC) não confirmada é baseada em uma única avaliação citogenética da medula óssea.

^c Resposta molecular maior (RMM) (a qualquer momento) é definida como taxas de BCR-ABL $\leq 0,1\%$ por RQ-PCR em amostra simples de sangue periférico padronizada na escala internacional. Essas taxas cumulativas representam o acompanhamento mínimo para o prazo especificado.

*Ajustado para o índice de risco Hasford e significância estatística indicada em um nível nominal de significância pré-determinado.

IC = Intervalo de Confiança.

O traço na coluna valor p significa dado não calculado.

A progressão da doença foi definida como o aumento das células brancas do sangue apesar de manejo terapêutico apropriado, perda de RHC, perda de RCM, progressão para fase acelerada ou fase blástica, ou morte. Com um mínimo de 60 meses de acompanhamento, transformação para fase blástica ou acelerada ocorreu menos frequentemente com SPRYCEL (n=8, 3,1%) do que com imatinibe (n=15, 5,8%).

Após 60 meses de acompanhamento, o tempo médio para RCCc foi 3,1 meses em 214 respondentes ao SPRYCEL e 5,8 meses em 204 respondentes ao imatinibe. O tempo médio para RMM após 60 meses de acompanhamento foi 9,3 meses em 196 respondentes ao SPRYCEL e 15,0 meses em 163 respondentes ao imatinibe. O tempo para RMM foi consistentemente menor com pacientes tratados com SPRYCEL comparado com pacientes tratados com imatinibe. Com um acompanhamento mínimo de 60 meses, a taxa de RMC (isto é, ao menos uma redução de 4,5-log a partir do valor base padronizado de relação BCR-ABL $\leq 0,0032\%$) a qualquer momento foi 44% e 34% no grupo tratado com SPRYCEL e com imatinibe, respectivamente.

A taxa de RMM a qualquer momento, em cada grupo de risco determinado pelo escore de Hasford, foi maior no grupo de SPRYCEL comparada ao grupo de imatinibe (baixo risco: 90% e 69%; risco intermediário: 71% e 65%; alto risco: 67% e 54%, respectivamente).

A taxa de SLP foi consistentemente maior em pacientes tratados com SPRYCEL que atingiram o nível de BCR-ABL $\leq 10\%$ em 3 meses dos que não atingiram.

A taxa de SG foi consistentemente maior em pacientes tratados com SPRYCEL que atingiram nível de BCR-ABL $\leq 10\%$ do que aqueles que não atingiram.

Taxas de RMM foram consistentemente maiores nos pacientes tratados com SPRYCEL comparado com os pacientes tratados com imatinibe.

A taxa estimada de SLP de 60 meses foi de 88,9% (IC: 84,0%-92,4%) e 89,2% (IC: 84,3%-92,7%) para o grupo de tratamento com o dasatinibe e com o imatinibe, respectivamente. As taxas estimadas de sobrevida de 60 meses para os pacientes tratados com dasatinibe e imatinibe foram 90,9% (IC: 86,6%-93,8%) e 89,6% (IC: 85,2%-92,8%), respectivamente. No acompanhamento mínimo de 60 meses, não houve diferença entre SPRYCEL e imatinibe na SG (HR 1,01, 95% IC: 0,58-1,73, p=0,9800) ou SLP (HR 1,00, 95% IC 0,58-1,72,

p=0,9998).

O número de pacientes no grupo dasatinibe e imatinibe que apresentaram progressão/falha ao tratamento foi 34 (13,1%) e 39 (15%) pacientes, respectivamente.

Após 5 anos de acompanhamento, menos pacientes tratados com dasatinibe transformaram para fase acelerada ou blástica comparado aos pacientes tratados com imatinibe. Após 12, 24, 36, 48 e 60 meses de tratamento, transformação foi reportada em um total de 5 (1,9%), 6 (2,3%), 8 (3,1%), 8 (3,1%) e 8 (3,1%) pacientes tratados com dasatinibe comparado com 9 (3,5%), 13 (5,0%), 13 (5,0%), 14 (5,4%) e 15 (5,8%) pacientes tratados com imatinibe, respectivamente. Notavelmente, não houve transformação adicional após 36 meses no grupo com dasatinibe, 2 pacientes adicionais apresentaram transformação no grupo com imatinibe após 36 meses (ambos entre o Ano 4 e 5).

O Tempo até o Benefício Clínico Máximo (TBCM) avalia as razões cumulativas para a descontinuação do tratamento. No estudo CA180056, TBCM foi definido como o tempo desde a randomização até o último dia de medicação no estudo para os pacientes que descontinuaram devido à toxicidade, ou a primeira data na qual o critério para falha ao tratamento foi atingido. Com um período de acompanhamento mínimo de 5 anos, um maior número de indivíduos foi descontinuado do estudo por causa de progressão, falha do tratamento ou intolerância no grupo de dasatinibe em comparação com o grupo de imatinibe (74 vs. 55, respectivamente). Tal diferença do tratamento não se manifestou até depois de 2 anos, momento no qual as curvas de Kaplan-Meier começaram a se separar resultando em um risco maior de eventos de progressão, falha do tratamento ou intolerância ao medicamento para o grupo dasatinibe em comparação ao grupo imatinibe [HR (IC de 95%): 1,35 (0,95-1,91)].

No estudo de Fase 3 de LMC Ph⁺ na fase crônica recém-dagnosticada, o sequenciamento de BCR-ABL foi realizado em amostras de sangue de pacientes que descontinuaram a terapia com dasatinibe e imatinibe. Entre os pacientes tratados com SPRYCEL, as mutações detectadas foram T315I (4%), F317I/L (2%) e V299L (3%).

Dasatinibe, imatinibe e nilotinibe não parecem ser ativos contra a mutação T315I, baseado em dados *in vitro*.

Adicionalmente, mais pacientes tratados com SPRYCEL (84%) atingiram a resposta molecular precoce (definida como níveis de BCR-ABL ≤10% em 3 meses) comparado com os sujeitos tratados com imatinibe (64%). Os pacientes que atingiram resposta molecular precoce em ambos os grupos tiveram menor risco de transformação, maior taxa de sobrevida livre de progressão (SLP) e maior taxa de sobrevida global (SG), como demonstrado nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2: Pacientes tratados com SPRYCEL com BCR-ABL ≤10% e >10% em 3 Meses

N = 235	Pacientes com BCR-ABL ≤10% em 3 Meses	Pacientes com BCR-ABL >10% em 3 Meses
Número de Sujeitos (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Taxa de transformação aos 60 Meses, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Taxa de SLP em 60 Meses (95% IC)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Taxa de SG em 60 Meses (95% IC)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Tabela 3: Pacientes tratados com imatinibe com BCR-ABL ≤10% e >10% em 3 Meses

N = 239	Pacientes com BCR-ABL ≤10% em 3 Meses	Pacientes com BCR-ABL >10% em 3 meses
Número de Sujeitos (%)	154 (64,4)	85 (35,6)
Taxa de transformação aos 60 Meses, n/N (%)	5/154 (3,2)	13/85 (15,3)
Taxa de SLP em 60 Meses (95% IC)	93,5% (87,8, 96,6)	79,3% (67,3, 87,3)

Taxa de SG em 60 Meses (95% CI)	95,4% (90,5, 97,8)	80,5% (70,1, 87,6)
---------------------------------	--------------------	--------------------

Outros estudos de longo prazo com pacientes com leucemia mieloide crônica recém diagnosticados estão em andamento.

LMC Ph⁺ fase crônica

- Estudo de otimização da dose: Um estudo Fase 3 randomizado, aberto, foi conduzido em pacientes com LMC Ph⁺ 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 intervalo QTc foram excluídos do estudo. O objetivo principal de eficácia foi resposta citogenética maior (RCM) em pacientes com LMC Ph⁺ 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 RCM 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 Ph⁺ na fase crônica que receberam a dose inicial recomendada de 100 mg uma vez ao dia estão demonstrados na Tabela 4 e 5.

Tabela 4: Eficácia de SPRYCEL em Estudo Fase 3 de Optimização de Dose: LMC Ph⁺ na fase crônica Resistente ou Intolerante ao imatinibe (resultados de 2 anos)

	100 mg uma vez ao dia ^a	
Todos os Pacientes	n=167	
Pacientes Resistentes ao imatinibe	n=124	
RHC^b % (95% IC)	92% (86-95)	
RCM^c % (95% IC)	63% (56-71)	
Pacientes Resistentes ao imatinibe	59% (50-68)	
RCC % (95% IC)	50% (42-58)	
Pacientes Resistentes ao imatinibe	44% (35-53)	
Resposta Molecular Maior em Pacientes alcançando RCC^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 Ph⁺ 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 RCM 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, RCM foi alcançada em 77% e RCC em 67% de pacientes com acompanhamento mínimo de 2 anos.

Tabela 5: Eficácia a Longo Prazo de SPRYCEL em Estudo Fase 3 de Optimização de Dose LMC Ph⁺ 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 (SLP)^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 (SG)				
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, ≥30% de aumento nas metáfases Ph⁺, doença AP/BP confirmada ou morte. SLP 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 Ph⁺ fase avançada e LLA Ph⁺

- Estudo de otimização da dose: Um estudo Fase 3 randomizado, aberto, foi conduzido em pacientes com LMC Ph⁺ em fase avançada (LMC Ph⁺ na fase acelerada, LMC Ph⁺ na fase mieloide blástica, ou LMC Ph⁺ 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 (RHM). 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 6.

Tabela 6: Eficácia de SPRYCEL em LMC Ph⁺ 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)

RHM^a	66%	28%	42%	38%
(95% IC)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
RHC^a	47%	17%	21%	33%
(95% IC)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL^a	19%	11%	21%	5%
(95% IC)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
RCM^b	39%	28%	52%	70%
(95% IC)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
RCC	32%	17%	39%	50%
(95% IC)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

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

Resposta hematológica maior (RHM) = 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/mm³, plaquetas \geq 100.000/mm³, 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/mm³ e < 1000/mm³, ou plaquetas \geq 20.000/mm³ e \leq 100.000/mm³.

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

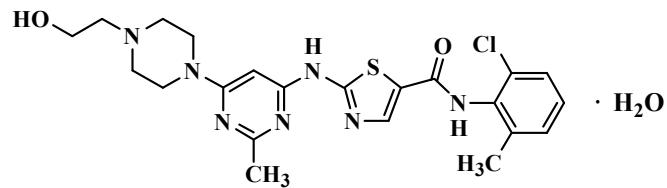
IC = intervalo de confiança

LSN= Limite Superior da Normalidade.

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

Devido a limitações deste estudo clínico, deve-se ter cautela ao administrar dasatinibe a 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

Em pacientes com LMC fase crônica, hemorragia severa ocorreu em 5 pacientes (1%) tomando SPRYCEL na dose recomendada (n=548).

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. Em pacientes com LMC em fase crônica recém-diagnosticados tratados com dasatinibe, dos 6 pacientes que apresentaram eventos de sangramento Grau 3 ou 4, 2 apresentaram evento de sangramento dentro de 3 dias do relato de trombocitopenia severa (Grau 3 ou 4). Estes eventos com contagem de plaquetas associada foram hemorragia GI baixa no dia antes a contagem de plaqueta Grau 4 e hemorragia GI no mesmo dia da contagem de plaqueta Grau 3.

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. Após 5 anos de acompanhamento do estudo Fase 3 de LMC em fase crônica recém-diagnosticada (n=258), retenção de líquidos grave foi relatada em 13 pacientes (5%) tomando SPRYCEL comparado com 2 pacientes (1%) tomando imatinibe (n=258). O evento adverso relacionado com retenção de líquidos mais comumente relatado foi derrame pleural (28,3%) no grupo com dasatinibe. O tempo mediano para a primeira ocorrência de derrame pleural Grau 1 ou 2 relacionado ao medicamento foi 114 semanas (faixa entre 4 - 299 semanas). Em pacientes com derrame pleural \geq Grau 3 relacionado ao medicamento, o tempo até a primeira ocorrência foi 175 semanas (faixa entre 114 a 274 semanas). Pacientes com derrame pleural relacionados ao medicamento foram manejados com uma ou mais das opções seguintes: interrupção da dose (61,6%); redução da dose (41,1%); diuréticos (46,6%); corticosteroides (31,5%); combinação de diuréticos e corticosteroides (27,4%); e toracentese terapêutica (12,3%).

Em todos os pacientes com LMC na fase crônica recém-diagnosticados ou resistentes ou intolerantes ao imatinibe (n=548), 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. Eventos de edema pulmonar grave e hipertensão pulmonar grave foram relatados, cada um, 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 intervalo QT

Dados *in vitro* sugerem que o dasatinibe tem potencial para prolongar a repolarização ventricular cardíaca (intervalo QT).

Após 5 anos de acompanhamento do estudo clínico Fase 3 de LMC em fase crônica recém-diagnosticada, 1 paciente (<1%) em cada grupo de tratamento com SPRYCEL (n=258) e com imatinibe (n=258) teve prolongamento do intervalo QTc reportado com reação adversa. As alterações médias no QTcF foram 3,0 mseg em pacientes tratados com SPRYCEL comparado com 8,2 mseg em pacientes tratados com imatinibe. Um paciente (<1%) em cada grupo apresentou um QTcF > 500 mseg.

Em 865 pacientes com leucemia tratados com SPRYCEL em estudos de Fase II, as alterações médias em QTcF da linha de base, usando o método de Fridericia (QTcF) foram de 4–6 mseg, os intervalos de confiança (ICs) superiores a 95% para todas as alterações médias da linha de base foram <7 mseg. 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 intervalo QTc relatado como reação adversa. Vinte e um pacientes (1%) apresentaram um QTcF > 500 mseg.

SPRYCEL deve ser administrado com cuidado em pacientes que apresentam ou que podem apresentar prolongamento do intervalo 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 intervalo QT e terapia cumulativa com altas doses de antraciclina. Hipocalêmia ou hipomagnesemia devem ser corrigidas anteriormente à administração de SPRYCEL.

Reativação da hepatite B

TKIs BCR-ABL estão sendo associados com a reativação do vírus da hepatite B (HBV) incluindo casos individuais reportados para SPRYCEL. Em algumas instâncias, a reativação do HBV ocorrendo em conjunto

com a terapia com outros TKIs BCR-ABL resultou em falência hepática aguda ou hepatite fulminante levando a transplante de fígado ou a um desfecho fatal.

A pesquisa para presença de HBV deve ser considerada de acordo com as diretrizes publicadas antes de iniciar a terapia com SPRYCEL. A consulta com um médico experiente no tratamento de hepatite B é recomendada para pacientes que tiveram sorologia positiva para HBV.

Pacientes que carregam o HBV e requerem tratamento com TKIs BCR-ABL devem ser cuidadosamente monitorados para sinais clínicos e laboratoriais de infecção ativa de HBV durante o tratamento e por vários meses após o término da terapia. Em pacientes que desenvolveram reativação do HBV enquanto estavam tomando SPRYCEL, recomenda-se uma consulta imediata com um médico experiente no tratamento de HBV.

Reações adversas cardíacas

SPRYCEL foi estudado em um estudo clínico randomizado de 519 pacientes com LCM na fase crônica recém-diagnosticados que incluíam pacientes com doença cardíaca prévia. As reações adversas cardíacas de falência cardíaca congestiva/ disfunção cardíaca, derrame do pericárdio, arritmias, palpitações, prolongamento do intervalo QT e infarto do miocárdio (incluindo fatal) foram reportadas em pacientes tomando SPRYCEL. Eventos adversos cardíacos foram mais frequentes em pacientes com fatores de risco ou com história médica prévia de doença cardíaca. Pacientes com fatores de risco (como hipertensão, hiperlipidemia, ou diabetes) ou história de doença cardíaca (como intervenção coronária percutânea prévia ou doença arterial coronariana) devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas consistentes com disfunção cardíaca como dor no peito, falta de ar e diaforese. Se estes sinais e sintomas clínicos ocorrerem, aconselha-se a interrupção da administração de dasatinibe. Após a resolução, uma avaliação funcional deve ser realizada antes da retomada do tratamento com dasatinibe. O tratamento com dasatinibe pode ser retomado nas doses originais se os eventos forem leves ou moderados (\leq Grau 2) ou retomado com redução de dose se o evento for severo (\geq Grau 3). Pacientes com doença cardiovascular significante ou descontrolada não foram incluídos nos estudos clínicos.

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. Melhorias 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 RCC e RMM confirmadas foram observadas entre pacientes jovens e idosos. Dos 2712 pacientes nos estudos clínicos de SPRYCEL, 617 (23%) tinham 65 anos de idade ou mais e 123 (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 gastrointestinal baixa, e distúrbio de apetite, e são mais prováveis de experienciar as reações adversas menos frequentemente reportadas: distensão abdominal, tontura, efusão do pericárido, 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 embriofetal, 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.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Pacientes devem ser advertidos sobre a possibilidade de apresentar eventos adversos com tontura ou visão borrosa durante o tratamento com dasatinibe. Portanto, recomenda-se cautela na condução de veículos ou operação de máquinas.

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 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 Cromossomo Philadelphia-positivo (LMC Ph⁺) na fase crônica é 100 mg administrada oralmente uma vez ao dia. A dose inicial recomendada de SPRYCEL para Leucemia Mieloide Crônica Cromossomo Philadelphia-positivo (LMC Ph⁺) na fase acelerada, blástica mieloide /infoide, 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 [RCC]) ou resposta molecular maior (RMM) 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 Ph⁺ e LLA Ph⁺, o escalonamento da dose para 140 mg uma vez ao dia (LMC Ph⁺ fase crônica) ou 180 mg uma vez ao dia (LMC Ph⁺ 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. Transfusão de plaquetas e transfusão de hemácias foram utilizadas conforme apropriado. As diretrizes para modificação de dose estão resumidas na Tabela 7.

Tabela 7: Ajustes da Dose para Neutropenia e Trombocitopenia

LMC Ph ⁺ Fase crônica (dose inicial 100 mg uma vez ao dia)	CNA* < 0,5 × 10 ⁹ /L ou Plaquetas < 50 × 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender SPRYCEL até CNA ≥ 1,0 × 10⁹/L e plaquetas ≥ 50 × 10⁹/L. 2. Recomeçar o tratamento com SPRYCEL na dose original inicial se houver recuperação em ≤ 7 dias. 3. Se as plaquetas < 25 × 10⁹/L ou recorrência de CNA < 0,5 × 10⁹/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 Ph ⁺ Fase Acelerada, LMC Ph ⁺ Fase Blástica e LLA Ph ⁺ (dose inicial 140 mg uma vez ao dia)	CNA* < 0,5 × 10 ⁹ /L ou Plaquetas < 10 × 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verificar se a citopenia está relacionada com a leucemia (aspirado ou biópsia de medula óssea). 2. Se a citopenia não estiver relacionada com a leucemia, suspender SPRYCEL até CNA ≥ 1,0 × 10⁹/L e plaquetas ≥ 20 × 10⁹/L e reiniciar na dose original inicial. 3. No caso de recorrência da citopenia, repetir Etapa 1 e reiniciar SPRYCEL na dose reduzida de 100 mg uma vez ao dia (segundo episódio) ou 80 mg uma vez ao dia (terceiro episódio). 4. Se a citopenia estiver relacionada com a leucemia, considere o escalonamento da dose para 180 mg uma vez ao dia.

*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**).

Se uma reação adversa não-hematológica moderada, Grau 2, se desenvolver com dasatinibe, interromper o tratamento até a resolução do evento ou retorno à linha basal. Retomar com a mesma dose se for primeira ocorrência e com uma dose reduzida se for um evento recorrente. Se uma reação adversa não-hematológica severa, Grau 3 ou 4, se desenvolver com dasatinibe, o tratamento deve ser suspenso até a resolução do evento. Depois da resolução, o tratamento pode ser retomado conforme apropriado com uma dose reduzida dependendo da severidade inicial do evento. Para pacientes com LMC na fase crônica que receberam 100 mg uma vez ao dia, é recomendada a redução da dose para 80 mg uma vez ao dia com uma redução maior de 80 mg uma vez ao dia para 50 mg uma vez ao dia, se necessário. Para pacientes com LMC em fase avançada ou LLA Ph+ que receberam 140 mg uma vez ao dia, é recomendada a redução de dose para 100 mg uma vez ao dia com uma redução maior de 100 mg uma vez ao dia para 50 mg uma vez ao dia, se necessário.

Derrame pleural: se um derrame pleural é diagnosticado, interromper dasatinibe até o paciente estar assintomático ou tiver retornado à linha basal. Se o episódio não melhorar dentro de aproximadamente uma semana, considerar o uso de diuréticos ou corticosteroides ou ambos concomitantemente. Depois da resolução do primeiro episódio, considerar a reintrodução do dasatinibe na mesma dose. Depois da resolução de um episódio recorrente, reintroduzir o dasatinibe em uma dose reduzida. Depois da resolução de um episódio severo (Grau 3 ou 4), o tratamento pode ser retomado com uma dose reduzida apropriada dependendo da severidade do evento.

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.

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 intervalo QT (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gerais**)
- Reações adversas cardíacas (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gerais**)
- Reações Dermatológicas Graves (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 324 pacientes com LMC em fase crônica recém-diagnosticada e em 2388 pacientes com LMC ou LLA Ph+ em fase crônica ou avançada 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 2712 pacientes tratados com SPRYCEL foi de 19,2 meses (variando entre 0-93,2 meses).

No estudo de Fase 3 de LMC fase crônica recém-diagnosticada, a duração média do tratamento foi de aproximadamente 60 meses tanto para SPRYCEL (variando entre 0,03-72,7 meses) quanto para imatinibe (variando entre 0,3-74,6 meses). A duração média do tratamento em 1618 pacientes com LMC fase crônica foi de 29 meses (variando entre 0-92,9 meses). Em 1094 pacientes com LCM em fase avançada ou LLA Ph+, a duração média do tratamento dos pacientes foi de 6,2 meses (variando entre 0-93,2 meses).

A maioria dos pacientes tratados com SPRYCEL apresentou algum tipo de reação adversa em algum momento. Na população total de 2712 pacientes tratados com SPRYCEL, 520 (19%) tiveram reações adversas que levaram à descontinuação do medicamento.

No estudo Fase 3 de LMC fase crônica recém-diagnosticada, o tratamento foi descontinuado por reações adversas em 14% dos pacientes recebendo SPRYCEL e 7% dos pacientes recebendo imatinibe com acompanhamento mínimo de 60 meses. Entre os 1618 pacientes com LMC fase crônica tratados com SPRYCEL, reações adversas que levaram a descontinuação foram reportadas em 329 (20,3%) dos pacientes, e entre os 1094 pacientes com a doença em fase avançada tratados com SPRYCEL, reações adversas que levaram a descontinuação foram reportadas em 191 (17,5%) pacientes.

Reações adversas reportadas em ≥10% dos pacientes, e outras reações de interesse, em um estudo Fase 3 de LMC fase crônica recém-diagnosticada com acompanhamento mínimo de 60 meses estão apresentados na Tabela 8. Neste estudo, derrame pleural foi reportado em 73 pacientes (28%) tratados com SPRYCEL. O tempo médio para início do derrame pleural Graus 1 e 2 foram 114 semanas (variando entre 4-299 semanas). Menos de 3% dos eventos de derrame pleural foram Grau 3 ou 4. Com cuidado médico apropriado, 58 pacientes (80% daqueles com derrame pleural) puderam continuar com SPRYCEL (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Leucemia Mielóide Crônica recém-diagnosticada

Tabela 8: Reações Adversas Reportadas em ≥10% dos Pacientes em estudo fase 3 (LMC em fase crônica recém-diagnosticada, mínimo de 60 meses de acompanhamento)

Termo Preferido	Todos os Graus		Graus 3/4	
	SPRYCEL n=258	Imatinibe n=258	SPRYCEL n=258	Imatinibe n=258
	Porcentagem (%) dos Pacientes			
Retenção de fluídos	39	45	5	1
Derrame Pleural	28	1	3	0
Edema superficial localizado	14	38	0	<1
Hipertensão pulmonar	5	1	<1	0
Edema generalizado	4	7	0	0
Derrame do pericárdio	4	1	1	0

Tabela 8: Reações Adversas Reportadas em ≥10% dos Pacientes em estudo fase 3 (LMC em fase crônica recém-diagnosticada, mínimo de 60 meses de acompanhamento)

Termo Preferido	Todos os Graus		Graus 3/4	
	SPRYCEL n=258	Imatinibe n=258	SPRYCEL n=258	Imatinibe n=258
	Porcentagem (%) dos Pacientes			
Insuficiência cardíaca congestiva/ disfunção cardíaca ^a	2	1	<1	<1
Edema pulmonar	1	0	0	0
Diarreia	22	23	1	1
Dor músculo-esquelética	14	17	0	<1
Rash ^b	14	18	0	2
Dor de cabeça	13	11	0	0
Dor abdominal	11	8	0	<1
Cansaço	11	12	<1	0
Náusea	10	25	0	0
Mialgia	7	12	0	0
Artralgia	7	10	0	<1
Hemorragia ^c	7	7	1	1
Sangramento gastrointestinal	2	1	1	0
Outro sangramento ^d	6	6	0	1
Vômito	5	12	0	0
Espasmo muscular	5	21	0	<1

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

^b Inclui eritema, eritema multiforme, rash, rash generalizado, rash macular, rash papular, esfoliação da pele e rash vesicular.

^c Reação adversa de interesse especial com <10% de frequência.

^d Inclui hemorragia conjuntival, hemorragia auricular, equimose, epistaxe, hemorragia ocular, sangramento gengival, hematoma, hematúria, hemoptise, hematoma intra-abdominal, petéquia, hemorragia escleral, hemorragia uterina e hemorragia vaginal.

Leucemia Mieloide Crônica Ph⁺ resistentes ou intolerantes ao imatinibe

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 ≥5% dos pacientes foi derrame pleural (10%).

No estudo clínico de Fase 3 de otimização da dose 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 meses). A duração média do tratamento para pacientes com LMC na fase avançada que receberam 140 mg uma vez ao dia foi de 14 meses (faixa de < 1 - 36 meses) para LMC na fase acelerada, 3 meses (faixa de < 1 - 32 meses) para LMC na fase mieloide blástica, e 4 meses (faixa de < 1 - 22 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 10.

Tabela 10: Reações Adversas relatadas em ≥ 10% dos pacientes em Estudos Clínicos do SPRYCEL em LMC

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		Todos os Graus		Todos os Graus		Todos os Graus	
	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	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 11.

Tabela 11: Reações adversas Selecionadas Reportadas em Estudo Clínico Fase 3 de Otimização de Dose (LMC em Fase Crônica Resistente ou Intolerante ao imatinibe)^a

Termo Preferido	Porcentagem (%) dos pacientes					
	Mínimo de 2 Anos de Acompanhamento		Mínimo de 5 Anos de Acompanhamento		Mínimo de 7 anos de Acompanhamento	
Todos os Graus	Grau 3/4	Todos os Graus	Grau 3/4	Todos os Graus	Grau 3/4	
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 otimização 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. Na LMC fase crônica recém-diagnosticada, mielossupressão foi menos frequentemente reportada do que em pacientes com LMC fase crônica resistentes ou intolerantes à terapia prévia com imatinibe. A frequência de neutropenia, trombocitopenia e anemia de Graus 3 ou 4 foi mais alta em pacientes com LMC na fase avançada ou LLA Ph+

do que em pacientes com LMC na fase crônica (Tabela 13). 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 2% dos pacientes no estudo de Fase 3 com LMC fase crônica recém-diagnosticados e em 5% dos pacientes no estudo de Fase 3 resistentes ou intolerantes à terapia prévia com imatinibe (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 linfoide 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.

A Tabela 12 mostra os achados laboratoriais de um estudo clínico com pacientes com LMC fase crônica recém-diagnosticados. Não houve descontinuação de SPRYCEL devido a parâmetros bioquímicos laboratoriais.

Tabela 12: Anormalidades Laboratoriais CTC Grau 3/4 em um Estudo Fase 3 de Pacientes com LMC em Fase Crônica Recém-diagnosticados

	SPRYCEL n=258	Imatinibe n=258
	Porcentagem (%) dos Pacientes	
Parâmetros Hematológicos		
Neutropenia	29	24
Trombocitopenia	22	14
Anemia	13	9
Parâmetros Bioquímicos		
Hipofosfatemia	7	31
Hipocalcemia	0	3
Hipocalcemia	4	3
TGP elevada (ALT)	<1	2
TGO elevada (AST)	<1	1
Bilirrubina elevada	1	0
Creatinina elevada	1	1

Graus CTC: neutropenia (Grau 3 $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$, Grau 4 $< 0.5 \times 10^9/L$); trombocitopenia (Grau 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/L$, Grau 4 $< 25 \times 10^9/L$); anemia (hemoglobina Grau 3 $\geq 65 - < 80 \text{ g/L}$, Grau 4 $< 65 \text{ g/L}$); creatinina elevada (Grau 3 $> 3 - 6 \times$ limite superior do intervalo normal (ULN), Grade 4 $> 6 \times$ ULN); bilirrubina elevada (Grau 3 $> 3 - 10 \times$ ULN, Grau 4 $> 10 \times$ ULN); elevadas TGO ou TGP (Grau 3 $> 5 - 20 \times$ ULN, Grau 4 $> 20 \times$ ULN); 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 $< 1.0 \text{ mg/dL}$); hipocalcemia (Grau 3 $< 3.0 - 2.5 \text{ mmol/L}$, Grau 4 $< 2.5 \text{ mmol/L}$).

Anormalidades laboratoriais relatadas em pacientes com LMC que receberam as doses iniciais recomendadas de SPRYCEL estão demonstradas, por fase da doença, na Tabela 13.

		Tabela 13: Anormalidades Laboratoriais CTC Grau 3/4 em Estudos Clínicos em LMC		
	Fase crônica LMC 100 mg uma vez ao dia (n=165)	LMC na fase avançada 140 mg uma vez ao dia		
		Fase Acelerada (n=157)	Fase Mieloide Blástica (n=74)	Fase Linfoide Blástica (n=33)
	Porcentagem (%) de pacientes			
Parâmetros hematológicos*				
Neutropenia	35	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 g/L, Grau 4 < 65 g/L), elevação de creatinina (Grau 3 > 3 - 6 x o limite superior do intervalo normal (ULN), Grau 4 > 6 x ULN); bilirrubina elevada (Grau 3 > 3 - 10 x ULN, grau 4 > 10 x ULN); elevadas TGO ou TGP (Grau 3 > 5 - 20 x ULN, grau 4 > 20 x LSN), hipocalcemia (Grau 3 < 7,0 - 6,0 mg/dL, Grau 4 < 6,0 mg/dL); hipofosfatemia (Grau 3 < 2,0 - 1,0 mg/dL, Grau 4 < 1,0 mg/dL), hipocalemia (Grau 3 < 3,0 - 2,5 mmol/L, Grau 4 < 2,5 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 < 1 - 29 meses). O perfil de segurança de pacientes com LLA Ph+ foi similar ao daqueles com LMC na fase blástica/linfoide. 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 muito comum ($\geq 10\%$), comum (1% - < 10%), incomum (0,1% - < 1%) ou raro (< 0,1%). Estes eventos são incluídos com base na relevância clínica.

Tabela 14: Resumo Tabulado das Reações Adversas

Distúrbios gastrointestinais

<i>Muito comum</i>	diarreia, náusea, vômito, dor abdominal
<i>Comum</i>	sangramento gastrointestinal, inflamação das mucosas (incluindo mucosite/estomatite), dispepsia, distenção abdominal, constipação, gastrite, colite (incluindo colite neutropênica), patologias dos tecidos moles da via oral
<i>Incomum</i>	ascite, disfagia, fissura anal, úlcera gastrointestinal superior, esofagite, pancreatite, doença do refluxo gastroesofágico
<i>Raro</i>	gastroenteropatia perdedora de proteínas, íleo paralítico, pancreatite aguda, fistula anal

Distúrbios gerais e condições no local de administração

<i>Muito comum</i>	fadiga, pirexia, edema periférico, edema facial
<i>Comum</i>	astenia, dor, dor no peito, edema generalizado, arrepios
<i>Incomum</i>	mal-estar, outro edema superficial
<i>Raro</i>	alteração de marcha

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

<i>Muito comum</i>	rash cutâneo
<i>Comum</i>	prurido, alopecia, acne, pele seca, hiper-hidrose, urticária, dermatite (incluindo eczema)
<i>Incomum</i>	distúrbio de pigmentação, úlcera da pele, condições bolhosas, reação de fotosensibilidade, distúrbio nas unhas, dermatose neutrofílica, paniculite, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alteração capilar
<i>Raro</i>	vasculite leucocitoclástica, fibrose cutânea
<i>Desconhecido</i>	síndrome de Stevens-Johnson ^b

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

<i>Muito comum</i>	derrame pleural, dispneia
<i>Comum</i>	edema pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonite, hipertensão pulmonar, tosse
<i>Incomum</i>	asma, broncoespasmo, disfonia, hipertensão arterial pulmonar
<i>Raro</i>	síndrome da angústia respiratória aguda, embolismo pulmonar
<i>Desconhecido</i>	doença pulmonar intersticial

Distúrbios do sistema nervoso

<i>Muito comum</i>	cefaleia
<i>Comum</i>	neuropatia (incluindo neuropatia periférica), tontura, disgeusia, sonolência
<i>Incomum</i>	sangramento no sistema nervoso central, amnésia, tremor, síncope, distúrbio de

	equilíbrio
<i>Raro</i>	convulsões, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, neurite óptica, paralisia do 7º nervo, demência, ataxia
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
<i>Muito comum</i>	mielosupressão (incluindo anemia, neutropenia e trombocitopenia)
<i>Comum</i>	neutropenia febril
<i>Incomum</i>	linfoadenopatia, linfopenia
<i>Raro</i>	aplasia pura de células vermelhas
Distúrbios músculo esqueléticos e do tecido conjuntivo	
<i>Muito comum</i>	dor músculo-esquelética
<i>Comum</i>	artralgia, mialgia, fraqueza muscular, rigidez muscular esquelética, espasmo muscular
<i>Incomum</i>	rabdomiólise, tendinite, inflamação muscular, osteonecrose, artrite
Investigações	
<i>Comum</i>	aumento do peso, diminuição do peso
<i>Incomum</i>	creatino-fosfoquinase sanguínea aumentada, aumento da gama-glutamiltransferase
Infecções e infestações	
<i>Muito comum</i>	infecção (incluindo bacteriana, viral, fúngica e não específica)
<i>Comum</i>	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)
<i>Desconhecido</i>	Reativação da hepatite B
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
<i>Comum</i>	distúrbios do apetite, hiperuricemias
<i>Incomum</i>	hipoalbuminemia, síndrome da lise tumoral, desidratação, hipercolesterolemia
<i>Raro</i>	diabetes mellitus
Distúrbios cardíacos	
<i>Comum</i>	derrame pericárdico, insuficiência cardíaca congestiva/ disfunção cardíaca, arritmias (incluindo taquicardia), palpitações
<i>Incomum</i>	angina pectoris, cardiomegalia, pericardite, arritmia ventricular (incluindo taquicardia ventricular), infarto do miocárdio (incluindo resultados fatais), prolongamento do intervalo QT, eletrocardiograma da onda T anormal, aumento da troponina

<i>Raro</i>	cor pulmonale, miocardite, síndrome coronariana aguda, parada cardíaca, prolongamento do intervalo PR do eletrocardiograma, doença arterial coronariana, pleuropéricardite
<i>Desconhecido</i>	fibrilação atrial / <i>flutter</i> atrial ^a
Distúrbios oculares	
<i>Comum</i>	distúrbio visual (incluindo perturbação visual, visão obscurecida, e acuidade visual reduzida), vista seca
<i>Incomum</i>	conjuntivite, deficiência visual, fotofobia, aumento do lacrimejamento
Distúrbios vasculares	
<i>Muito comum</i>	hemorragia
<i>Comum</i>	rubores, hipertensão
<i>Incomum</i>	hipotensão, tromboflebite
<i>Raro</i>	livedo reticulares, trombose venosa profunda, embolismo
Distúrbios psiquiátricos	
<i>Comum</i>	insônia, depressão
<i>Incomum</i>	ansiedade, instabilidade emocional, confusão, redução da libido
Gravidez, Puerpério e Condições pré-natais	
<i>Raro</i>	aborto
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	
<i>incomum</i>	ginecomastia, desordem menstrual
Lesões, intoxicações e complicações do procedimento	
<i>Comum</i>	contusão
Distúrbios do ouvido e labirinto	
<i>Comum</i>	tinnitus
<i>Incomum</i>	vertigem, perda da audição
Distúrbios hepatobiliares	
<i>Incomum</i>	colestase, colecistite, hepatite
Distúrbios renais e urinários	
<i>Incomum</i>	frequência urinária, insuficiência renal, proteinúria

<i>Raro</i>	falência renal
<i>Desconhecido</i>	síndrome nefrítica
Distúrbios imunológicos	
<i>Incomum</i>	hipersensibilidade (incluindo eritema nodoso)
Distúrbios endócrinos	
<i>Incomum</i>	hipotireoidismo
<i>Raro</i>	hipertireoidismo, tireoidite

^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 tomarem 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 ≥ 100 mg/Kg (600 mg/ m^2) em roedores. Houve uma tendência para aumento da pressão arterial sistólica e diastólica em macacos em doses únicas ≥ 10 mg/Kg (120 mg/ m^2).

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 Nº. 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.
5. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*. 2014 Apr 10;123(15):2317-24.
6. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol*. 2010 Mar;85(3):164-70.
7. Cortes J, Saglio G, Baccarani M et al. Final Study Results of the Phase 3 Dasatinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Trial (DASISION, CA180-056). 56th ASH Annual Meeting and Exposition; 2014 Dec 6-9; San Francisco, United States.

Reg. MS – 1.0180.0392

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP n° 12.529

Fabricado por:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

4601 Highway 62 East

Mount Vernon – Indiana – EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07



Uso sob prescrição médica

Venda proibida ao comércio

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/03/2017.



Rev0217