

**BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE
DE SPRYCEL (dasatinibe) COMPRIMIDOS**

SPRYCEL®

dasatinibe

APRESENTAÇÃO

SPRYCEL é apresentado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos, nas concentrações de 20 mg e 50 mg, em embalagens contendo 60 comprimidos.

USO ORAL

**USO ADULTO
COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de SPRYCEL contém 20 mg ou 50 mg de dasatinibe e os seguintes ingredientes inativos: lactose monohidratada, celulose microcristalina, croscarmellose 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 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 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⁺. Num 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 paciente 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 linfóide 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 randomizado, aberto, foi conduzido em pacientes com LMC em fase crônica para avaliar a 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.

Foi atingida uma eficácia 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%].)

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. Resultados de eficácia adicionais nesta população de pacientes estão descritos após a tabela. Resultados para todos os pacientes com LMC na fase crônica, independente da dosagem (dose inicial de 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), foram consistentes com aqueles para pacientes tratados com 100 mg uma vez ao dia.

Tabela 1: Eficácia de SPRYCEL em LMC na fase crônica

100 mg uma vez ao dia (n=167)	
RHC ^a % (95% IC)	92% (86-95)
RCyMa ^b % (95% IC)	63% (56-71)
RCyC % (95% IC)	50% (42-58)

^a RHC (resposta confirmada após 4 semanas): células brancas no sangue ≤ Limite Superior da Normalidade (LSN) institucional, plaquetas < 450.000/mm³, nenhum blasto ou promielócito no sangue periférico, <5% mielócitos mais metamielócitos no sangue periférico, basófilos no sangue periférico < 20% , e nenhum envolvimento extramedular.

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

No grupo da dose de SPRYCEL de 100 mg uma vez ao dia, a média do tempo para RCyMa foi de 2,9 meses (95% IC: [2,8-3,0]). Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier, 93% (95% IC: [88%-98%]) dos pacientes que tenham atingido uma RCyMa mantiveram esta resposta por 18 meses. A faixa estimada de sobrevida livre de progressão e sobrevida global em todos os pacientes tratados com 100 mg uma vez ao dia foi de 80% (95% IC: [73%-87%]) e 91% (95% IC: [86%-96%]), respectivamente, em 2 anos.

LMC fase avançada e LLA Ph+

- Estudo de otimização da dose: Um estudo randomizado, aberto, foi conduzido em pacientes com LMC em fase avançada (LMC na fase acelerada, LMC na fase mieloide blástica, ou LMC na fase linfóide blástica) 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 e 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. 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.

A segurança e eficácia de SPRYCEL também foram investigadas em pacientes com LLA Ph+ num estudo randomizado (dose de início de 140mg uma vez ao dia ou 70mg duas vezes ao dia) e num estudo de braço único (dose de início de 70mg duas vezes ao dia). O objetivo principal de eficácia foi a resposta hematológica maior (RHMa). Um total de 130 pacientes foram envolvidos nestes estudos. A média da duração da terapia foi de 3 meses.

As taxas de resposta estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Eficácia de SPRYCEL em LMC na fase avançada e em LLA Ph+				
	140 mg uma vez ao dia			
	Acelerada (n=158)	Mieloide Blástica (n=75)	Linfoide Blástica (n=33)	LLA Ph+ (n=40)
RHMa^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)
RCyMa^b	39%	28%	52%	70%
(95% IC)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
RCyC	32%	17%	39%	50%
(95% IC)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)
^a 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 ≤ Limite Superior da Normalidade (LSN) institucional, CNA (contagem de neutrófilos absolutos) ≥ 1000/mm ³ , plaquetas ≥ 100.000/mm ³ , nenhum blasto ou promielócito no sangue periférico, blastos da medula óssea ≤ 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) ≥ 500/mm ³ e <1000/ mm ³ , ou plaquetas ≥ 20.000/mm ³ e ≤ 100.000/mm ³ .				
^b RCyMa combina ambas as respostas completa (0% Ph+ metáfases) e parcial (>0%–35%).				

IC = intervalo de confiança

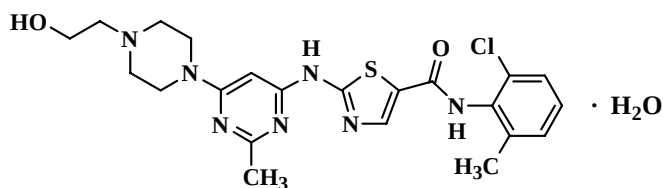
LSN= Limite Superior da Normalidade.

No grupo tratado com SPRYCEL 140 mg uma vez ao dia, a média do tempo para a RHMa foi de 1,9 meses para pacientes com LMC na fase acelerada, 1,9 meses para pacientes com LMC na fase mieloide blástica, e 1,8 meses para pacientes com LMC na fase linfóide blástica.

Nos pacientes com LMC na fase mieloide blástica, a média da duração da RHMa foi de 8 meses e 9 meses para o grupo recebendo 140 mg uma vez ao dia e o grupo recebendo 70 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Nos pacientes com LMC na fase linfóide blástica, a média da duração da RHMa foi de 5 meses e 8 meses para o grupo recebendo 140 mg uma vez ao dia e o grupo recebendo 70 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Nos pacientes com LLA Ph+ que foram tratados com SPRYCEL 140 mg uma vez ao dia, a média da duração da RHMa foi de 4,6 meses. As médias de sobrevida livre de progressão para pacientes com LLA Ph+ tratados com SPRYCEL 140 mg uma vez ao dia e 70 mg duas vezes ao dia foram 4,0 meses e 3,5 meses, respectivamente.

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 $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$, 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 PDGFRβ. 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 sadios 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 indutor 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 C_{max} de normalização da dose e AUC de 47% e 8%, respectivamente. Pacientes com insuficiência hepática grave tiveram um decréscimo de 43% na C_{max} de normalização da dose e de 28% na AUC comparado aos controles normais.

Estas diferenças na C_{max} 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). Suas ocorrências são mais frequentes em pacientes com LMC de fase avançada ou LLA Ph+ do que em LMC de fase crônica. Hemogramas completos devem ser realizados semanalmente durante os primeiros 2 meses e depois mensalmente, ou quando indicado clinicamente. A mielossupressão foi 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**). Em estudo para otimização da dose em pacientes com LMC na fase crônica, mielossupressão grau 3 ou 4 foi relatada com menor frequência em pacientes tratados com 100 mg uma vez ao dia do que em pacientes tratados com outros regimes de dose.

- Eventos Relacionados com Sangramento

Além de causar trombocitopenia em humanos, o dasatinibe causou disfunção plaquetária *in vitro*. Em todos os estudos clínicos, hemorragias graves do SNC (sistema nervoso central), incluindo casos fatais, ocorreram em 1% dos pacientes tomando SPRYCEL. Hemorragia gastrointestinal grave ocorreu em 4% 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 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. 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 estudos clínicos, retenção de líquidos grave foi relatada em 10% dos pacientes, incluindo derrame pleural e derrame do pericárdio relatados em 7% e 1% dos pacientes, respectivamente. Ascite grave e edema generalizado foram relatados em <1% dos pacientes. Edema pulmonar grave foi relatado em 1% dos pacientes. Os pacientes que desenvolverem sintomas sugestivos de derrame pleural como dispneia ou tosse seca devem ser avaliados por radiografia de tórax. Derrame pleural grave pode necessitar toracentese e terapia com oxigênio. Eventos de retenção de líquidos foram tipicamente tratados com medidas de suporte, incluindo diuréticos ou administrações de esteróides por períodos curtos.

Em estudos para otimização da dose, eventos de retenção de líquido foram menos frequentemente relatados com regime de 1 vez ao dia do que com outros regimes de dose.

- 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 de 5 estudos clínicos de braço único, as alterações médias em QTcF da linha de base 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 tratados com SPRYCEL em estudos clínicos, 14 (<1%) pacientes apresentaram prolongamento do 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 QTc. Estes incluem pacientes com hipocalemia 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. Hipocalemia ou hipomagnesemia devem ser corrigidas anteriormente à administração de SPRYCEL.

- Lactose

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

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. Nenhuma diferença na eficácia foi observada entre a população de pacientes mais velhos e mais jovens. Enquanto o perfil de segurança de SPRYCEL na população geriátrica foi similar à população mais jovem, pacientes com mais de 65 anos de idade foram mais propensos a apresentar eventos de retenção de líquidos e dispneia, 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

Estudos de carcinogênese não foram realizados com o dasatinibe.

- 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

Os efeitos do dasatinibe na fertilidade de homens e mulheres não foram estudados. Entretanto, os resultados de estudos de toxicidade de doses repetidas em múltiplas espécies indicaram o potencial do dasatinibe sobre o comprometimento da fertilidade e função reprodutiva. Efeitos evidentes em animais machos incluem tamanho e secreção das vesículas seminais reduzidos, e próstata, vesícula seminal e testículos imaturos. A administração do dasatinibe resultou em inflamação e mineralização uterina em macacas, e ovários císticos e hipertrofia ovariana em roedoras.

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

Gravidez

O dasatinibe pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Não há estudos adequados e bem controlados do uso de SPRYCEL em mulheres grávidas. Mulheres com potencial de engravidar devem ser advertidas dos potenciais riscos ao feto e a evitar engravidar. Se o SPRYCEL for usado durante a gestação ou caso a paciente engravide durante a terapia com SPRYCEL, a paciente deve ser informada sobre o risco potencial ao feto.

Em estudos pré-clínicos, em concentrações plasmáticas abaixo daquelas observadas em humanos recebendo doses terapêuticas de dasatinibe, foi observada toxicidade embrio-fetal em ratos e coelhos. Morte dos fetos foi observada em ratos. Em ratos e coelhos, as doses mais baixas testadas de dasatinibe (ratos: 2,5 mg/Kg/dia [15 mg/m²/dia] e coelhos: 0,5 mg/Kg/dia [6 mg/m²/dia]) resultaram em toxicidade embrio-fetal. Essas doses produziram AUCs maternas de 105 ng.h/mL (0,3 vezes a AUC humana em mulheres na dose de 70 mg duas vezes ao dia) e 44 ng.h/mL (0,1 vezes a AUC humana) em ratas e coelhas, respectivamente. Toxicidade embrio-fetal incluiu más-formações esqueléticas em múltiplos locais (escápula, úmero, fêmur, rádio, costelas, clavícula), ossificação reduzida (esterno; vértebras torácicas, lombar e sacral; falanges das patas dianteiras, pélvis e osso hióide), edema e micro-hepatia.

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 o 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 cetozonazol duas vezes ao dia aumentaram a C_{max} e AUC do dasatinibe em quatro e cinco vezes, respectivamente. O uso concomitante de SPRYCEL e drogas que inibem a CYP3A4 (exemplo: cetozonazol, 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 enzimática é recomendada. Em pacientes recebendo SPRYCEL, o cuidadoso monitoramento para toxicidade e a redução da dose devem ser considerados se a administração sistêmica de um potente

inibidor da CYP3A4 não puder ser evitada. (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Modificação de Dose**).

Drogas que podem diminuir a concentração plasmática do dasatinibe

- Indutores da CYP3A4

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, o C_{max} médio 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 (ex. 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, o C_{max} 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% no C_{max} foram observada. 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 (ex: 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 o C_{max} 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 sadios indicam que a C_{max} média e AUC da sinvastatina, um substrato da CYP3A4, foram aumentadas em 37% e 20%, respectivamente, quando a sinvastatina foi administrada em combinação com uma dose única de 100 mg de SPRYCEL. Desta maneira, substratos da CYP3A4 conhecidos por ter baixo índice terapêutico como, alfentanil, astemizil, 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

SPRYCEL (dasatinibe) comprimidos deve ser armazenado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

SPRYCEL (dasatinibe) comprimidos possui prazo de validade de 24 meses à 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.

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 /linfoide, 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 após atingir-se uma resposta citogenética completa (RCyC) 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 (ex. 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 (ex. 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 3.

Tabela 3: 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 $<50 \times 10^9/L$	1. Suspende SPRYCEL até CNA $\geq 1,0 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. 2. Recomeçar o tratamento com SPRYCEL na dose original inicial se houver recuperação em ≤ 7 dias. 3. 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 descontinuar-lo

Tabela 3: Ajustes da Dose para Neutropenia e Trombocitopenia		
		(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 $<10 \times 10^9/L$	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 $\geq 1,0 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ 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 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. No entanto, se os comprimidos forem inadvertidamente amassados ou quebrados, deve-se usar luvas descartáveis de quimioterapia. Mulheres grávidas devem evitar a exposição aos comprimidos amassados ou quebrados.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de SPRYCEL comprimidos administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, 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 discutidos 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 (ver **PRECAUÇÕES – Gerais**)
- Retenção de líquidos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gerais**)

• Prolongamento do QT (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gerais**)

Porque os estudos clínicos são conduzidos sob circunstâncias de extensa variação, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de uma droga não podem diretamente ser comparadas 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 2.182 pacientes com LMC ou LLA Ph+ nos estudos clínicos com um mínimo de 2 anos de acompanhamento (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 média da duração do tratamento foi de 15 meses (variando de 0,03 a 36 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 15% dos pacientes com LMC na fase crônica, 16% em LMC na fase acelerada, 15% em LMC na fase mieloide blástica e 8% em LMC na fase linfóide blástica, e 8% em LLA Ph+. Em estudo para otimização da dose em pacientes com LMC na fase crônica, a taxa de descontinuação devido à reação adversa foi menor em pacientes tratados com 100 mg uma vez ao dia do que em pacientes tratados com outros regimes de dose (10% e 16% respectivamente).

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

Os eventos adversos sérios mais frequentes incluíram derrame pleural (11%), sangramento gastrointestinal (4%), neutropenia febril (4%), dispneia (3%), pneumonia (3%), pirexia (3%), diarreia (3%), infecção (2%), insuficiência cardíaca congestiva/disfunção cardíaca (2%), derrame pericárdico (1%) e hemorragia do Sistema Nervoso Central (1%).

Leucemia Mieloide Crônica

A média da duração do tratamento para pacientes com LMC na fase crônica que receberam 100mg uma vez ao dia foi de 24 meses (faixa de 1-33 meses). A média da duração 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 linfóide 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 4.

Tabela 4: Reações Adversas relatadas em $\geq 10\%$ 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)		Linfóide Blástica (n=33)	
	Todos os Graus	Graus 3/4	Todos os Graus	Graus 3/4	Todos os Graus	Graus 3/4	Todos os Graus	Graus 3/4
	Porcentagem (%) dos pacientes							
Retenção de Líquidos	34	4	35	8	34	7	21	6

Edema Superficial localizado	18	0	18	1	14	0	3	0
Derrame Pleural	18	2	21	7	20	7	21	6
Edema generalizado	3	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	27	2	31	3	20	5	18	0
Fadiga	24	2	19	2	20	1	9	3
Dispneia	20	2	20	3	15	3	3	3
Dor músculo-esquelética	19	2	11	0	8	1	0	0
Náusea	18	1	19	1	23	1	21	3
Erupção cutânea ^b	17	2	15	0	16	1	21	0
Mialgia	13	0	7	1	7	1	3	0
Artralgia	12	1	10	0	5	1	0	0
Infecção (incluindo bacteriana, viral, fúngica e não-especificada)	12	1	10	6	14	7	9	0
Dor abdominal	12	1	6	0	8	3	3	0
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
Vômito	7	1	11	1	12	0	15	0
Pirexia	5	1	11	2	18	3	6	0
Neutropenia febril	1	1	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.

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 de fase crônica (Tabela 5). 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 Graus 3 ou 4 da transaminase ou bilirrubina e hipocalcemia, hipocalemia e hipofosfatemia 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 5.

Tabela 5: 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	23	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 $> 3 - 6 \times$ 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 $<7,0 - 6,0$ 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).				

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 fluidos como derrame pleural (24%) e edema superficial (19%), e distúrbios gastrointestinais como diarreia (31%), náusea (24%), e vômito (16%). Hemorragia (19%), pirexia (17%), erupção cutânea (16%), e dispnéia (16%) também foram frequentemente reportados. As reações adversas sérias 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 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 gastrointestinais:** $1\% - <10\%$ - 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.

- **Distúrbios gerais e condições no local de administração:** $1\% - <10\%$ – astenia, dor, dor no peito, arrepios; $0,1\% - <1\%$ - mal-estar, intolerância à temperatura.

- **Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:** $1\% - <10\%$ – prurido, alopecia, acne, pele seca, hiperhidrose, 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.

- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** $\geq 10\%$ – tosse; $1\% - <10\%$ - infiltração pulmonar, pneumonite, hipertensão pulmonar; $0,1\% - <1\%$ - asma, broncoespasmo; $< 0,1\%$ - síndrome da angústia respiratória aguda.

- **Distúrbios do sistema nervoso:** $1\% - <10\%$ - neuropatia (incluindo neuropatia periférica), tonturas, disgeusia, sonolência; $0,1\% - <1\%$ - amnésia, tremor, síncope; $<0,1\%$ -, convulsões, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório.

- **Distúrbios do sangue e sistema linfático:** $1\% - <10\%$ – pancitopenia; $<0,1\%$ - aplasia pura de células vermelhas.

- **Distúrbios músculo esqueléticos e do tecido conjuntivo:** $1\% - <10\%$ - inflamação muscular, fraqueza muscular, rigidez muscular esquelética; $0,1\% - <1\%$ - rabdomiólise; $<0,1\%$ - tendinite.

- **Investigações:** $1\% - <10\%$ – aumento do peso, diminuição do peso; $0,1\% - <1\%$ - aumento da creatina fosfoquinase sérica.

- **Infecções e infestações:** $1\% - <10\%$ – pneumonia (incluindo bacteriana, viral e fúngica), infecções do trato respiratório superior/ inflamação, infecção pelo vírus do herpes, infecção enterocolite, septicemia (incluindo resultados fatais).

- **Distúrbios do metabolismo e nutrição:** $1\% - <10\%$ – anorexia, distúrbios do apetite, hiperuricemia; $<0,1\%$ - hipoalbuminemia.

- **Distúrbios cardíacos:** 1% - <10% – arritmias (incluindo taquicardia), palpitações; 0,1% - <1%- angina pectoris, cardiomegalia, pericardite, arritmia ventricular (incluindo taquicardia ventricular), infarto do miocárdio; <0,1% - cor pulmonale, miocardite, síndrome coronariana aguda.
- **Distúrbios oculares:** 1% - <10% – distúrbio visual (incluindo perturbação visual, visão obscurecida, e acuidade visual reduzida), vista seca; 0,1% - <1% - conjuntivite.
- **Distúrbios vasculares:** 1% - <10% – rubores, hipertensão; 0,1% - <1%- hipotensão, tromboflebite; <0,1% - livedo reticulares.
- **Distúrbios psiquiátricos:** 1% - <10% – insônia, depressão; 0,1% - <1% - ansiedade, instabilidade emocional, confusão, redução da libido.
- **Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas:** 0,1% - <1% – ginecomastia, menstruação irregular.
- **Lesões, intoxicações e complicações do procedimento:** 1% - <10% – contusão.
- **Distúrbios do ouvido e labirinto:** 1% - <10% – tinnitus; 0,1% - <1% - vertigem.
- **Distúrbios hepatobiliares:** 0,1% - <1%- colestase, colecistite, hepatite.
- **Distúrbios renais e urinários:** 0,1% - <1% –frequência urinária, insuficiência renal, proteinúria.
- **Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas:** 0,1% - <1% - síndrome de lise tumoral.
- **Distúrbios imunológicos:** 0,1% - <1% - hipersensibilidade (incluindo eritema nodoso).

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 vasculares:** trombose / embolia (incluindo embolia pulmonar, trombose venosa profunda)^b
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** doença pulmonar intersticial
- **Distúrbios gastrointestinais:** hemorragia gastrointestinal fatal^c

^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 ex.: infecção grave / sepse, anormalidades eletrolíticas).

^b Tipicamente reportado em pacientes com malignidades subjacentes ou outros fatores de confusão ou de risco, incluindo distúrbios cardiovasculares, histórico de cirurgia ou outras comorbidades.

^c Tipicamente reportado em pacientes com malignidades subjacentes progressivas (por ex.: LMC na fase avançada ou LLA Ph+) ou comorbidades graves ou com risco de morte (por ex.: distúrbios gastrointestinais graves, infecção ou sepse, trombocitopenia)

Atenção: este produto é um medicamento novo 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. Superdose de 280 mg por dia durante 1 semana foi relatada em dois pacientes e ambos desenvolveram significativa 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 cardiotoxicidade. Evidências de cardiotoxicidade incluíram necrose ventricular e hemorragia valvular/ ventricular/ atrial em doses únicas ≥ 100 mg/Kg (600 mg/m²) em roedores. Houve uma tendência para aumento da pressão arterial sistólica e diastólica em macacos em doses únicas ≥ 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 Tathiane Aoqui de Souza
CRF-SP nº 26.655

Fabricado por:
Bristol Myers Squibb Company
Mount Vernon – Indiana – Estados Unidos

Importado por:
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07 - Indústria Brasileira



Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2010.



(USPI / 0609) (Rev. / 0210)