# הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לרופא

# (מעודכן 05.2013)

**תאריך 19.1.2014**

**שם תכשיר באנגלית ומספר רישום (31919-21, 33125 Sprycel 20, 50, 70 and 100mg (**

**שם בעל הרישוםBRISTOL-MYERS SQUIBB (ISRAEL)**

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

|  |
| --- |
| **ההחמרות המבוקשות** |
| **פרק בעלון** | **טקסט נוכחי** | **טקסט חדש** |
| **Special Warnings and Special Precautions for Use** | *Fluid retention*Dasatinib is associated with fluid retention.In the Phase III clinical study in patients with newly diagnosed chronic phase CML, grade 3 or 4 fluid retention was reported in 2 patients (1%) in each of the dasatinib and the imatinib-treatment groups (see section 4.8). In clinical studies in patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy, grade 3 or 4 fluid retention was reported in 10% of patients, including grade 3 or 4 pleural and pericardial effusion reported in 7% and 1% of patients, respectively. In these studies, grade 3 or 4 ascites and generalised oedema were each reported in < 1% of patients, and grade 3 or 4 pulmonary oedema was reported in 1% of patients.*QT Prolongation*Of the 2,182 patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy who received dasatinib in clinical studies, 14 (1%) had QTc prolongation reported as an adverse reaction. Twenty-one of these patients (1%) experienced a QTcF > 500 msec.  | *Fluid retention*Dasatinib is associated with fluid retention.In the Phase III clinical study in patients with newly diagnosed chronic phase CML, grade 3 or 4 fluid retention was reported in 2 patients (1%) in each of the dasatinib and the imatinib-treatment groups after a minimum of 12 months follow-up (see section 4.8). In clinical studies in patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy, grade 3 or 4 fluid retention was reported in 11% of patients, including grade 3 or 4 pleural and pericardial effusion reported in 7% and 2% of patients, respectively. In these studies, grade 3 or 4 ascites and generalised oedema were each reported in < 1% of patients, and grade 3 or 4 pulmonary oedema was reported in 1% of patients. *QT Prolongation*Of the 2,182 patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy who received dasatinib in clinical studies, 15 (1%) had QTc prolongation reported as an adverse reaction. Twenty-one of these patients (1%) experienced a QTcF > 500 msec.  |
| **Fertility, pregnancy and Lactation** | **Pregnancy**There are no adequate data from the use of dasatinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.SPRYCEL should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If it is used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus. | Women of childbearing potentialWomen of childbearing potential must be advised to use effective contraception during treatment.**Pregnancy**Based on human experience, dasatinib is suspected to cause congenital malformations including neural tube defects, and harmful pharmacological effects on the fetus when administered during pregnancy. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). SPRYCEL should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with dasatinib. If SPRYCEL used during pregnancy, the patient must be informed of the potential risk to the foetus. |
| **Adverse events** | In the Phase III study in patients with newly diagnosed chronic phase CML the median duration of therapy was 14 months (range 0.03-24 months) for SPRYCEL and 14 months (range 0.3-26 months) for imatinib; the median average daily dose was 99 mg and 400 mg, respectively.The majority of SPRYCEL-treated patients experienced adverse reactions at some time. Most reactions were of mild-to-moderate grade.In the Phase III study in patients with newly diagnosed chronic phase CML, treatment was discontinued for adverse reactions in 5% of SPRYCEL-treated patients and 4% of imatinib-treated patients. Among patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy, the rates ofdiscontinuation for adverse reactions were 15% in chronic phase CML, 16% in accelerated phase CML, 15% in myeloid blast phase CML, 8% in lymphoid blast phase CML and 8% in Ph+ ALL. In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML, the rate of is continuation for adverse reactions was lower for patients treated with 100 mg once daily than for those treated with 70 mg twice daily (10% and 16%, respectively); the rates of dose interruption and reduction were alsolower for patients treated with 100 mg once daily than for those treated with 70 mg twice daily. Less frequent dose reductions and interruptions were also reported for patients with advanced phase CML and Ph+ ALL treated with 140 mg once daily than for those treated with 70 mg twice daily.

|  |
| --- |
| **Table 2: Tabulated summary of adverse reactions**  |
| **Infections and infestations** |
| *Very common* | infection (including bacterial, viral, fungal, non-specified) |
| *Common* | pneumonia (including bacterial, viral, and fungal), upper respiratory tract infection/inflammation, herpes virus infection, enterocolitis infection |
| *Uncommon* | sepsis (including fatal outcome) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)** |
| *Uncommon* | tumour lysis syndrome |
| **Blood and lymphatic system disorders** |
| *Common* | febrile neutropenia, pancytopenia |
| *Rare* | aplasia pure red cell |
| **Immune system disorders** |
| *Uncommon* | hypersensitivity (including erythema nodosum) |
| **Metabolism and nutrition disorders** |
| *Common* | anorexia, appetite disturbances |
| *Uncommon* | hyperuricaemia, hypoalbuminemia |
| **Psychiatric disorders** |
| *Common* | depression, insomnia |
| *Uncommon* | anxiety, confusional state, affect lability, libido decreased |
| **Nervous system disorders** |
| *Very common* | headache |
| *Common* | neuropathy (including peripheral neuropathy), dizziness, dysgeusia, somnolence |
| *Uncommon* | CNS bleeding\*a, syncope, tremor, amnesia |
| *Rare* | cerebrovascular accident, transient ischaemic attack, convulsion, optic neuritis |
| **Eye disorders** |
| *Common* | visual disorder (including visual disturbance, vision blurred, and visual acuity reduced), dry eye |
| *Uncommon* | conjunctivitis |
| **Ear and labyrinth disorders** |
| *Common* | tinnitus |
| *Uncommon* | vertigo |
| **Cardiac disorders** |
| *Common* | congestive heart failure/cardiac dysfunction\*b, pericardial effusion\*, arrhythmia (including tachycardia), palpitations |
| *Uncommon* | myocardial infarction (including fatal outcome)\*, electrocardiogram QT prolonged\*, pericarditis, ventricular arrhythmia (including ventricular tachycardia), angina pectoris, cardiomegaly |
| *Rare* | cor pulmonale, myocarditis, acute coronary syndrome |
| *Not known* | atrial fibrillation/atrial flutter |
| **Vascular disorders** |
| *Very common* | haemorrhage\*c |
| *Common* | hypertension, flushing |
| *Uncommon* | hypotension, thrombophlebitis |
| *Rare* | livedo reticularis |
| *Not known* | thrombosis/embolism (including pulmonary embolism, deep vein thrombosis) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** |
| *Very common* | pleural effusion\*, dyspnoea |
| *Common* | cough, pulmonary oedema\*, pulmonary hypertension\*, lung infiltration, pneumonitis |
| *Uncommon* | bronchospasm, asthma |
| *Rare* | acute respiratory distress syndrome |
| *Not known* | interstitial lung disease, pulmonary arterial hypertension (pre-capillary pulmonary arterial hypertension) |
| **Gastrointestinal disorders** |
| *Very common* | diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain |
| *Common* | gastrointestinal bleeding\*, colitis (including neutropenic colitis), gastritis, mucosal inflammation (including mucositis/stomatitis), dyspepsia, abdominal distension, constipation, oral soft tissue disorder |
| *Uncommon* | pancreatitis, upper gastrointestinal ulcer, oesophagitis, ascites\*, anal fissure, dysphagia |
| *Rare* | protein-losing gastroenteropathy |
| *Not known* | fatal gastrointestinal haemorrhage\* |
| **Hepatobiliary disorders**  |
| *Uncommon* | hepatitis, cholecystitis, cholestasis |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** |
| *Very common* | skin rashd |
| *Common* | alopecia, dermatitis (including eczema), pruritus, acne, dry skin, urticaria, hyperhidrosis |
| *Uncommon* | acute febrile neutrophilic dermatosis, photosensitivity, pigmentation disorder, panniculitis, skin ulcer, bullous conditions, nail disorder, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** |
| *Very common* | musculoskeletal pain |
| *Common* | arthralgia, myalgia, muscle inflammation, muscular weakness |
| *Uncommon* | musculoskeletal stiffness, rhabdomyolysis |
| *Rare* | tendonitis |
| **Renal and urinary disorders** |
| *Uncommon* | renal failure, urinary frequency, proteinuria |
| **Reproductive system and breast disorders** |
| *Uncommon* | gynecomastia, irregular menstruation |
| **General disorders and administration site conditions** |
| *Very common* | fluid retention\*, fatigue, superficial oedema\*e, pyrexia  |
| *Common* | asthenia, pain, chest pain, generalised oedema\*, chills |
| *Uncommon* | malaise, temperature intolerance |
| **Investigations** |
| *Common* | weight decreased, weight increased |
| *Uncommon* | blood creatine phosphokinase increased |
| **Injury, poisoning, and procedural complications** |
| *Common* | contusion |

 | In the Phase III study in patients with newly diagnosed chronic phase CML, treatment was discontinued for adverse reactions in 5% of SPRYCEL-treated patients and 4% of imatinib-treated patients with a minimum of 12 months follow-up. After a minimum of 48 months follow-up, the cumulative discontinuation rates were 12% and 7%, respectively. Among patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy, the rates of discontinuation for adverse reactions at 2 years were 15% in chronic phase CML for all dosages, 16% in accelerated phase CML, 15% in myeloid blast phase CML, 8% in lymphoid blast phase CML and 8% in Ph+ ALL. In the Phase III dose-optimisation study in patients with chronic phase CML with a minimimum of 60 months follow-up, the rate of discontinuation for adverse reactions was 18% for patients treated with 100 mg once After a minimum of 48 months follow-up the cumulative rates for headache (13%), rash (13%), musculoskeletal pain (13%), nausea (11%), fatigue (10%), myalgia (7%), vomiting (5%), and muscle inflammation or spasms (5%) increased by ≤ 3% Cumulative rates of fluid retention and diarrhoea were 35% and 22%, respectively.

|  |
| --- |
| **Table 2: Tabulated summary of adverse reactions**  |
| **Infections and infestations** |
| *Very common* | infection (including bacterial, viral, fungal, non-specified) |
| *Common* | pneumonia (including bacterial, viral, and fungal), upper respiratory tract infection/inflammation, herpes virus infection, enterocolitis infection sepsis (including uncommon cases with fatal outcomes) |
|  |  |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)** |
| *Uncommon* | tumour lysis syndrome |
| **Blood and lymphatic system disorders** |
| *Common* | febrile neutropenia, pancytopenia |
| *Rare* | aplasia pure red cell |
| **Immune system disorders** |
| *Uncommon* | hypersensitivity (including erythema nodosum) |
| **Metabolism and nutrition disorders** |
| *Common* | anorexia, appetite disturbances, hyperuricaemia, |
| *Uncommon* | , hypoalbuminemia |
| **Psychiatric disorders** |
| *Common* | depression, insomnia |
| *Uncommon* | anxiety, confusional state, affect lability, libido decreased |
| **Nervous system disorders** |
| *Very common* | Headache |
| *Common* | neuropathy (including peripheral neuropathy), dizziness, dysgeusia, somnolence |
| *Uncommon* | CNS bleeding\*a, syncope, tremor, amnesia |
| *Rare* | cerebrovascular accident, transient ischaemic attack, convulsion, optic neuritis, VIIth nerve paralysis |
| **Eye disorders** |
| *Common* | visual disorder (including visual disturbance, vision blurred, and visual acuity reduced), dry eye |
| *Uncommon* | Conjunctivitis |
| *Rare* | visual impairment |
| **Ear and labyrinth disorders** |
| *Common* | Tinnitus |
| *Uncommon* | Vertigo |
| **Cardiac disorders** |
| *Common* | congestive heart failure/cardiac dysfunction\*b, pericardial effusion\*, arrhythmia (including tachycardia), palpitations |
| *Uncommon* | myocardial infarction (including fatal outcome)\*, electrocardiogram QT prolonged\*, pericarditis, ventricular arrhythmia (including ventricular tachycardia), angina pectoris, cardiomegaly |
| *Rare* | cor pulmonale, myocarditis, acute coronary syndrome |
| *Not known* | atrial fibrillation/atrial flutter |
| **Vascular disorders** |
| *Very common* | haemorrhage\*c |
| *Common* | hypertension, flushing |
| *Uncommon* | hypotension, thrombophlebitis |
| *Rare* | livedo reticularis |
| *Not known* | thrombosis/embolism (including pulmonary embolism, deep vein thrombosis) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** |
| *Very common* | pleural effusion\*, dyspnoea, cough |
| *Common* | pulmonary oedema\*, pulmonary hypertension\*, lung infiltration, pneumonitis |
| *Uncommon* | bronchospasm, asthma |
| *Rare* | acute respiratory distress syndrome |
| *Not known* | interstitial lung disease, pulmonary arterial hypertension (pre-capillary pulmonary arterial hypertension) |
| **Gastrointestinal disorders** |
| *Very common* | diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain |
| *Common* | gastrointestinal bleeding\*, colitis (including neutropenic colitis), gastritis, mucosal inflammation (including mucositis/stomatitis), dyspepsia, abdominal distension, constipation, oral soft tissue disorder |
| *Uncommon* | pancreatitis, upper gastrointestinal ulcer, oesophagitis, ascites\*, anal fissure, dysphagia |
| *Rare* | protein-losing gastroenteropathy, ileus |
| *Not known* | fatal gastrointestinal haemorrhage\* |
| **Hepatobiliary disorders**  |
| *Uncommon* | hepatitis, cholecystitis, cholestasis |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** |
| *Very common* | skin rashd |
| *Common* | alopecia, dermatitis (including eczema), pruritus, acne, dry skin, urticaria, hyperhidrosis |
| *Uncommon* | acute febrile neutrophilic dermatosis, photosensitivity, pigmentation disorder, panniculitis, skin ulcer, bullous conditions, nail disorder, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** |
| *Very common* | musculoskeletal pain |
| *Common* | arthralgia, myalgia, , muscular weakness, musculoskeletal stiffness, muscle spasm |
| *Uncommon* | rhabdomyolysis, muscle inflammation, tendonitis |
|  |  |
| **Renal and urinary disorders** |
| *Uncommon* | renal failure, urinary frequency, proteinuria |
| **Reproductive system and breast disorders** |
| *Uncommon* | gynecomastia, irregular menstruation |
| **General disorders and administration site conditions** |
| *Very common* | fluid retention\*, fatigue, superficial oedema\*e, pyrexia  |
| *Common* | asthenia, pain, chest pain, generalised oedema\*, chills |
| *Uncommon* | malaise, temperature intolerance |
| **Investigations** |
| *Common* | weight decreased, weight increased |
| *Uncommon* | blood creatine phosphokinase increased |
| **Injury, poisoning, and procedural complications** |
| *Common* | Contusion |

 |
|  | Includes auricular swelling, conjunctival oedema, eye oedema, eye swelling, eyelid oedema, face oedema, genital swelling, gravitational oedema, lip oedema, localised oedema, macular oedema, oedema genital, oedema mouth, oedema peripheral, orbital oedema, penile oedema, periorbital oedema, pitting oedema, scrotal oedema, swelling face and tongue oedema.*Bleeding*Bleeding drug-related events, ranging from petechiae and epistaxis to grade 3 or 4 gastrointestinal haemorrhage and CNS bleeding, were reported in patients taking SPRYCEL (see section 4.4). In the Phase III study in patients with newly diagnosed chronic phase CML, 1 patient (< 1%) receiving SPRYCEL had grade 3 haemorrhage. In clinical studies in patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy, severe CNS haemorrhage occurred in < 1% of patients. Eight cases were fatal and 6 of them were associated with CTC grade 4 thrombocytopenia. Grade 3 or 4 gastrointestinal haemorrhage occurred in 4% of patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy and generally required treatment interruption and transfusions. Other grade 3 or 4 haemorrhage occurred in 2% of patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy. Most bleeding related events in these patients were typically associated with grade 3 or 4 thrombocytopenia. Additionally, *in vitro* and *in vivo* platelet assays suggest that SPRYCEL treatment reversibly affects platelet activation (see section 4.4).*Fluid retention*The use of SPRYCEL is associated with fluid retention with grade 3 or 4 cases in 10% of patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy. Grade 3 or 4 pleural and pericardial effusion were reported in 7% and 1% of patients, respectively. Grade 3 or 4 ascites and generalised oedema were each reported in < 1%. One percent of patients experienced grade 3 or 4 pulmonary oedema. Fluid retention events were typically managed by supportive care measures that include diuretics or short courses of steroids.**Laboratory test abnormalities:***Haematology* In the Phase III newly diagnosed chronic phase CML study, the following grade 3 or 4 laboratory abnormalities were reported in patients taking SPRYCEL: neutropenia (21%), thrombocytopenia (19%), and anaemia (10%).In SPRYCEL-treated patients with newly diagnosed chronic phase CML who experienced grade 3 or 4 myelosuppression, recovery generally occurred following brief dose interruptions and/or reductions and permanent discontinuation of treatment occurred in 1.6% of patients. In patients with CML with resistance or intolerance to prior imatinib therapy, cytopenias (thrombocytopenia, neutropenia, and anaemia) were a consistent finding. However, the occurrence of cytopenias was also clearly dependent on the stage of the disease. The frequency of grade 3 and 4 haematological abnormalities is presented in Table 4.

| Table 4: CTC grades 3/4 haematological laboratory abnormalities in clinical studies in patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy  |
| --- |
|  | Chronic Phase(n= 1,150) | Accelerated Phase(n= 502) | Myeloid Blast Phase(n= 280) | Lymphoid Blast Phase andPh+ ALL(n= 250) |
|  | Percent (%) of Patients |
| **Haematology parameters** |  |  |  |  |
|  Neutropenia | 47 | 69 | 80 | 79 |
|  Thrombocytopenia | 41 | 72 | 82 | 78 |
|  Anaemia | 19 | 55 | 75 | 46 |
| CTC grades: neutropenia (Grade 3 ≥ 0.5– < 1.0 × 109/l, Grade 4 < 0.5 × 109/l); thrombocytopenia (Grade 3 ≥ 25 – < 50 × 109/l, Grade 4 < 25 × 109/l); anaemia (haemoglobin Grade 3 ≥ 65 – < 80 g/l, Grade 4 < 65 g/l). |

 | Includes auricular swelling, conjunctival oedema, eye oedema, eye swelling, eyelid oedema, face oedema, genital swelling, gravitational oedema, incision site oedema lip oedema, localised oedema, macular oedema, oedema genital, oedema mouth, oedema peripheral, orbital oedema, penile oedema, periorbital oedema, pitting oedema, scrotal oedema, skin swelling swelling face and tongue oedema.*Bleeding*Bleeding drug-related events, ranging from petechiae and epistaxis to grade 3 or 4 gastrointestinal haemorrhage and CNS bleeding, were reported in patients taking SPRYCEL (see section 4.4). In the Phase III study in patients with newly diagnosed chronic phase CML, 1 patient (< 1%) receiving SPRYCEL had grade 3 haemorrhage after a minimum of 12 months follow-up. After a minimum of 48 months follow-up, the cumulative rate of grade 3 haemorrhage was 1% (2 patients).*Fluid retention*. The cumulative rate of drug-related pleural effusion (all grades) over time was 10% at 12 months, 14% at 24 months, 19% at 36 months, and 24% at 48 months. The cumulative rates of superficial localised oedema and generalised oedema were 13% and 4%, respectively. The cumulative rates of congestive heart failure/cardiac dysfunction and pulmonary oedema were 2% and 1%, respectively, and the cumulative rates of pericardial effusions and pulmonary hypertension were 3% after a minimum of 48 months follow-up.*Fluid retention*The use of SPRYCEL is associated with fluid retention with grade 3 or 4 cases in 11% of patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy. Grade 3 or 4 pleural and pericardial effusion were reported in 7% and 2% of patients, respectively. Of patients reporting a grade 3 or 4 pleural effusion, 87% reported improvement to grade 0-2. Grade 3 or 4 ascites and generalised oedema were each reported in < 1%. One percent of patients experienced grade 3 or 4 pulmonary oedema. Fluid retention events were typically managed by supportive care measures that include diuretics or short courses of steroids.With a minimum follow-up of 60 months, long-term cumulative safety data are available for the 100 mg once daily dose.  Due to the allowance of switching to the 100 mg once daily dosing in the other three arms of the trial, safety results of these treatment groups are similar to the 100 mg once daily dose. Among patients treated with a starting dose of 100 mg once daily, the cumulative rates of many adverse drug reactions (all grades) were identical at 2 and 5 years including congestive heart failure/cardiac dysfunction, pericardial effusion, pulmonary oedema, pulmonary hypertension, gastrointestinal bleeding (see Table 3a for adverse reactions data) or very similar for diarrhoea (27% vs. 28%), and generalised oedema (3% vs. 4%). Adverse drug reactions (all grades) that continued to occur in patients treated on the 100 mg once daily schedule at 2 and 5 years included: overall fluid retention (34% vs. 42%), pleural effusion (18% vs. 24%), and superficial oedema (18% vs. 21%). Grade 3 or 4 pleural effusion among patients treated with 100 mg once daily at 2 and 5 years was 2% vs. 4%, respectively.**Laboratory test abnormalities:***Haematology* In the Phase III newly diagnosed chronic phase CML study, the following grade 3 or 4 laboratory abnormalities were reported after a minimum of 12 months follow-up in patients taking SPRYCEL: neutropenia (21%), thrombocytopenia (19%), and anaemia (10%). After a minimum of 48 months follow-up, the cumulative rates of neutropenia, thrombocytopenia, and anaemia were 25%, 20% and 12%, respectively.In SPRYCEL-treated patients with newly diagnosed chronic phase CML who experienced grade 3 or 4 myelosuppression, recovery generally occurred following brief dose interruptions and/or reductions and permanent discontinuation of treatment occurred in 1.6% of patientsafter a minimum of 12 months follow-up. After a minimum of 36 months follow-up the cumulative rate of permanent discontinuation due to grade 3 or 4 myelosuppression was 2.3%.

| Table 4: CTC grades 3/4 haematological laboratory abnormalities in clinical studies in patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy  |
| --- |
|  | Chronic Phase(n= 1,150) | Accelerated Phase(n= 502) | Myeloid Blast Phase(n= 280) | Lymphoid Blast Phase andPh+ ALL(n= 250) |
|  | Percent (%) of Patients |
| **Haematology parameters** |  |  |  |  |
|  Neutropenia | 48 | 69 | 80 | 79 |
|  Thrombocytopenia | 42 | 72 | 82 | 78 |
|  Anaemia | 19 | 55 | 75 | 46 |
| CTC grades: neutropenia (Grade 3 ≥ 0.5– < 1.0 × 109/l, Grade 4 < 0.5 × 109/l); thrombocytopenia (Grade 3 ≥ 25 – < 50 × 109/l, Grade 4 < 25 × 109/l); anaemia (haemoglobin Grade 3 ≥ 65 – < 80 g/l, Grade 4 < 65 g/l).Cumulative grade 3 or 4 cytopenias among patients treated with 100 mg once daily were similar at 2 and 5 years including: neutropenia (35% vs. 36%), thrombocytopenia (23% vs. 24%) and anaemia (13% vs. 13%). |

 |
|  | *Biochemistry*In the newly diagnosed chronic phase CML study, grade 3 or 4 hypophosphatemia was reported in 4% of SPRYCEL-treated patients, and grade 3 or 4 elevations of transaminases, creatinine, and bilirubin were reported in ≤ 1% of patients. There were no discontinuations of SPRYCEL therapy due to these biochemical laboratory parameters. | *Biochemistry*In the newly diagnosed chronic phase CML study, grade 3 or 4 hypophosphatemia was reported in 4% of SPRYCEL-treated patients, and grade 3 or 4 elevations of transaminases, creatinine, and bilirubin were reported in ≤ 1% of patientsafter a minimum of 12 months follow-up. After a minimum of 48 months follow-up the cumulative rate of grade 3 or 4 hypophosphatemia was 7%, grade 3 or 4 elevations of creatinine and bilirubin was 1% and grade 3 or 4 elevations of transaminases remained < 1%..There were no discontinuations of SPRYCEL therapy due to these biochemical laboratory parameters. |
| Pharmacodynamic properties |  | With a minimum of 48 months follow-up, 67% of patients randomised to the SPRYCEL group and 65% of patients randomised to the imatinib group were still receiving first-line treatment. Discontinuation within 48 months due to disease progression occurred in 7% of SPRYCEL-treated patients and 7% of imatinib-treated patients. |
| Preclinical safety data |  | In a two-year carcinogenicity study, rats were administered oral doses of dasatinib at 0.3, 1, and 3 mg/kg/day. The highest dose resulted in a plasma exposure (AUC) level generally equivalent to the human exposure at the recommended range of starting doses from 100 mg to 140 mg daily. A statistically significant increase in the combined incidence of squamous cell carcinomas and papillomas in the uterus and cervix of high-dose females and of prostate adenoma in low-dose males was noted. The relevance of the findings from the rat carcinogenicity study for humans is not known. |

**מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.**

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

# הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לצרכן

# (מעודכן 05.2013)

 **תאריך 30.1.2014**

**שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום**

**Sprycel 20, 50, 70 and 100mg**

**140.30.31919, 140.31.31920, 140.32.31921, 143 90 33125**

**שם בעל הרישום Bristol-Myers Squibb Israel Ltd**.

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

|  |
| --- |
| **ההחמרות המבוקשות**  |
| **פרק בעלון** | **טקסט נוכחי** | **טקסט חדש** |
| **לפני שימוש בתרופה:** |  מכיוון שהחומר הפעיל (דסטיניב) מסולק בעיקר על ידי הכבד, לקיחת התרופה ביחד עם תכשירים רפואיים המתחרים על פעילות הכבד עשויה להעלות את הריכוז של כל אחד מהתכשירים הרפואיים הללו בסרום:ketoconazole, itraconazole erythromycin, clarithromycin, telithromycin, ritonavir, , Dexamethasone, ,phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, rifampicin ,famotidine, omeprazole   | **אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.** מכיוון שהחומר הפעיל (דסטיניב) מסולק בעיקר על ידי הכבד, נטילת תרופות מסוימות יחד עם תרופה זו עלולות להשפיע על ריכוז תרופה זו בדם.אין ליטול את התרופות הבאות יחד עם ספרייסל:ketoconazole, itraconazole erythromycin, clarithromycin, telithromycin, ritonavir, dexamethasone, ,phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, rifampicin ,famotidine, omeprazole and St. John’s wort (Hypericum perforatum)  |
| השימוש בתרופה זו עלול לגרום לתופעות לוואי כגון סחרחורות וטשטוש ראיה (ראה גם בסעיף "תופעות לוואי"). אם חשת בתופעות אלה, יש להזהר בנהיגה ברכב ובהפעלת מכונות. | **נהיגה ושימוש במכונות:**יש להזהר בנהיגה ברכב ובהפעלת מכונות במקרה וחשת בתופעות לוואי כגון סחרחורות וטשטוש ראיה. לא ידוע אם התרופה תשפיע על יכולתך לנהוג או להפעיל מכונות. |
| **תופעות לוואי:** | תופעות לוואי: בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי כגון: נפוצות מאוד(לפחות 10 מבין 100 מטופלים): זיהום ממקור חיידק/וירוס/פטרייה1, קוצר נשימה, שלשולים, בחילות והקאות, פריחה בעור, חום, נפיחות סביב הידיים והרגליים, כאב ראש, תחושת עייפות או חולשה, דימום, כאבים בשרירים, כאבי בטן. בדיקות מעבדה עשויות להראות: ספירת טסיות דם נמוכה, ספירת תאי דם לבנים נמוכה (ניוטרופניה), אנמיה, נוזלים סביב הריאות.נפוצות (לפחות 1 מבין 100 מטופלים):דלקת ריאות, זיהום הרפס ויראלי, דלקות בדרכי הנשימה העליונות, דפיקות לב, הסמקה, סחרחורת, שיעול, אי ספיקת לב, הפרעות בתפקוד הלב, לחץ דם גבוה, לחץ דם מוגבר בעורקים הנכנסים לריאות ושינויים בעורקים הנכנסים לריאות, התנפחות בגוף כגון בקרסוליים, עייפות מיוחדת,הפרעות בתיאבון, הפרעות בחוש הטעם, גודש או נפיחות בבטן, דלקת של המעי הגס, עצירות, צרבת, כיבים בפה, עליה במשקל, ירידה במשקל, דלקת הקיבה, דלקת בעור1, עקצוץ בעור, גירוד, עור יבש, אקנה, נשירת שיער, הזעה מוגברת, טשטוש ראיה, רעש מתמשך באוזניים, עין יבשה1, שטפי דם, דכאון, נדודי שינה, חבלות, אנורקסיה, ישנוניות, בצקת כללית, כאב במפרקים, חולשת שרירים1, דלקת שרירים, כאב בחזה, כאב באזור הידיים והרגליים, צמרמורת, כאב בטן. בדיקות מעבדה עשויות להראות: נוזלים סביב הלב, נוזלים בריאות, הפרעות בקצב הלב, נויוטרופניה פיברילית, חוסר בכל תאי הדם, דימום במערכת העיכול.כמו כן נצפו קרישי דם בכלי הדם, דופק לב לא-סדיר1.בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צויינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית, עליך להתייעץ עם הרופא מיד. **תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת**: כאב בחזה, קשיי נשימה, שיעול והתעלפות , דימום בלתי צפוי או שיש לך חבלות מבלי שנפצעת ; אם יש דם בהקאות, בצואה או בשתן שלך, או הופעה של צואה שחורה, אם מופיעים סימני זיהום כמו חום, צמרמורות חמורות, בחילות, הקאות, כאבי בטן. מצב זה הינו נדיר אבל עלול להיות בעל תוצאות חמורות. אם הנך סובל/ת מהתופעות שהוזכרו- פנה/י לרופא. | 1. **תופעות לוואי:**

כמו בכל תרופה, השימוש בספרייסל עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן. **פנה לרופא:**התופעות הבאות יכולות להיות סימנים של תופעות לוואי חמורות:**~~תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת~~**~~:~~ כאב בחזה, קשיי נשימה, שיעול והתעלפות , דימום בלתי צפוי או שיש לך חבלות מבלי שנפצעת ; אם יש דם בהקאות, בצואה או בשתן שלך, או הופעה של צואה שחורה, אם מופיעים סימני זיהום כמו חום וצמרמורות חמורות. ~~בחילות, הקאות, כאבי בטן. מצב זה הינו נדיר אבל עלול להיות בעל תוצאות חמורות.~~ אם הנך סובל/ת מהתופעות שהוזכרו- פנה/י מיד לרופא.תופעות לוואי נפוצות מאוד: זיהום ממקור חיידק/וירוס/פטרייה, קוצר נשימה, שיעול, שלשולים, בחילות והקאות, פריחה בעור, חום, נפיחות סביב הידיים והרגליים, כאב ראש, תחושת עייפות או חולשה, דימום, כאבים בשרירים, כאבי בטן. בדיקות מעבדה עשויות להראות: ספירת טסיות דם נמוכה, ספירת תאי דם לבנים נמוכה (ניוטרופניה), אנמיה, נוזלים סביב הריאות.תופעות לוואי נפוצות:דלקת ריאות, זיהום הרפס ויראלי, דלקות בדרכי הנשימה העליונות, זיהום חמור בדם או ברקמות, דפיקות לב, הסמקה, סחרחורת, ~~שיעול~~, אי ספיקת לב, הפרעות בתפקוד הלב, לחץ דם גבוה, לחץ דם מוגבר בעורקים הנכנסים לריאות ושינויים בעורקים הנכנסים לריאות, התנפחות בגוף כגון בקרסוליים, עייפות מיוחדת,הפרעות בתיאבון, הפרעות בחוש הטעם, גודש או נפיחות בבטן, דלקת של המעי הגס, עצירות, צרבת, כיבים בפה, עליה במשקל, ירידה במשקל, דלקת הקיבה, דלקת בעור, עקצוץ בעור, גירוד, עור יבש, אקנה, נשירת שיער, הזעה מוגברת, הפרעה בראיה כולל טשטוש ראיה, רעש מתמשך באוזניים, עין יבשה, שטפי דם, דכאון, נדודי שינה, חבלות, אנורקסיה, ישנוניות, בצקת כללית, כאב במפרקים, חולשת שרירים, דלקת שרירים, כאב בחזה, כאב באזור הידיים והרגליים, צמרמורת, כאב בטן, התקשות שרירים ופרקים, התכווצות שרירים.בדיקות מעבדה עשויות להראות: נוזלים סביב הלב, נוזלים בריאות, הפרעות בקצב הלב, נויוטרופניה פיברילית, חוסר בכל תאי הדם, דימום במערכת העיכול, רמות חומצה אוראית גבוהות בדם. ~~כמו כן נצפו קרישי דם בכלי הדם, דופק לב לא-סדיר.~~תופעות לוואי שאינן נפוצות: התקף לב, דלקת הרירית המקיפה את הלב, קצב לב לא סדיר, כאבים בחזה בשל חוסר אספקת דם ללב (אנגינה), לחץ דם נמוך ,קשיי נשימה עקב הצרות קנה, אסטמה, דלקת של הלבלב ,כיב פפטי, דלקת בדרכי העיכול, בטן נפוחה, קרע בעור של התעלה האנאלית, קושי בבליעה, דלקת של כיס המרה, חסימה של צנרת כיס המרה, תגובה אלרגית כולל צברים אדומים ורגישים על העור (erythema nodosum) , חרדה, בלבול, שינויים במצב רוח, דחף מיני נמוך, עילפון, רעד ,דלקת של העין שגורמת לאדמומיות או לכאב, מחלת עור המתאפיינת בצברים אדומים, רגישים, מוגדרים היטב המלווים בהתפרצות הפתאומית של חום וספירת תאי דם לבנים גבוהה (acute febrile neutrophilic dermatosis) ,רגישות לאור ,שינוי בצבע העור, דלקת ברקמת השומן מתחת לעור,כיב בעור ,שלפוחיות בעור, שינוי בציפורניים, הפרעה ביד/רגל, אי ספיקת כליות, תכיפות במתן שתן, הגדלת חזה אצל גברים, וסת לא סדירה, חולשה ואי נוחות כללית, אי סבילות לטמפרטורה, דלקת ורידית העלולה לגרום לאדמומיות, רגישות ונפיחות , דלקת של הגיד, אובדן זיכרון.בדיקות עשויות להראות: תוצאות בדיקת דם לא תקינות ותפקוד כליות לקוי הנגרם מפינוי חומרי הפסולת של הגידול (tumour lysis syndrome) , רמות נמוכות של אלבומין בדם, דימום במוח, אי סדירות בפעילות החשמלית של הלב, לב מוגדל, דלקת של הכבד, חלבון בשתן, phosphokinase עלייה בקריאטין פוספוקינאז**.**תופעות לוואי נדירות: הגדלה של חדר הלב הימני, דלקת של שריר הלב , מצבים שונים הנוצרים כתוצאה מחסימה של אספקת דם לשריר הלב (acute coronary syndrome), אובדן של חומרי תזונה חיוניים כמו חלבון ממערכת עיכול , חסימת מעיים, עוויתות , דלקת של עצב הראייה העלולה לגרום לאובדן מלא או חלקי של ראייה, פגיעה בראייה , גוון כחלחל-סגלגל של העור, שבץ, חוסר תפקוד נוירולוגי זמני כתוצאה מזרימת דם לקויה, שיתוק בעצב הפנים.בדיקות עשויות להראות : ייצור תאי דם אדומים בלתי מספק.תופעות לוואי נוספים שדווחו (בתדירות לא ידועה) כוללות: דלקת הריאות , השינויים בכלי הדם בריאות וקרישי דם בכלי הדם. |

**מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב**.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.