

דצמבר 2019

Sprycel (dasatinib) 20, 50, 70 and 100 mg film coated tablets

ספרייסל (דסטיניב) 20, 50, 70 ו- 100 מ"ג טבליות מצופות

רופא/ה, רוקח/ת יקר/ה,

ברצוננו להודיעך על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר ספרייסל (דסטיניב) בישראל.

התוויות התכשיר כפי שאושרו ע"י משרד הבריאות:

Treatment of adult patients with:

- * Newly diagnosed Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukaemia (CML) in the chronic phase.
- * Chronic, accelerated or blast phase CML with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib mesilate.
- * Ph+ acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoid blast CML with resistance or intolerance to prior therapy.

בפירוט שלהלן כלולים העדכונים המהותיים בלבד (טקסט שנוסף מסומן ב**צבע אדום** ובקו תחתון, טקסט שהוסר מסומן ב**צבע אדום** ובקו חוצה).

למידע מלא על התרופה יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן כפי שאושרו על ידי משרד הבריאות.

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל) בע"מ.

בכבוד רב,

מיכל ניר ורדימון

מנהלת רגולציה

4.2 Posology and method of administration

Method of administration

SPRYCEL must be administered orally.

The film-coated tablets must not be crushed, ~~or~~ cut or chewed in order to ~~minimize~~ maintain dosing consistency and minimise the risk of dermal exposure; they must be swallowed whole. ~~They~~ Film coated tablets should not be dispersed as the exposure in patients receiving a dispersed tablet is lower than in those swallowing a whole tablet. SPRYCEL can be taken with or without a meal and should be taken consistently either in the morning or in the evening.

4.4 Special warnings and precautions for use

Fluid retention

...

In clinical studies in patients with advanced phase CML or Ph+ ALL receiving SPRYCEL at the recommended dose (n=304), grade 3 or 4 fluid retention was reported in 8% of patients, including grade 3 or 4 pleural and pericardial effusion reported in 7% and 1% of patients, respectively.

...

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The data described below reflect the exposure to SPRYCEL at all doses tested in clinical studies in ~~(N=2,712) patients in clinical studies,~~ including 324 patients with newly diagnosed chronic phase CML and 2,388 patients with imatinib resistant or intolerant chronic or advanced phase CML or Ph+ ALL. ~~The median duration of therapy in~~ In the 2,712 SPRYCEL-treated patients with either chronic phase CML, advanced phase CML or Ph+ ALL, the median duration of therapy was 19.2 months (range 0-~~to~~ 93.2 months).

In ~~the phase III study, a randomized trial~~ in patients with newly diagnosed chronic phase CML ~~with a minimum of 5 years of follow-up,~~ the median duration of therapy was approximately 60 months ~~for both SPRYCEL (range 0.03-72.7 months) and for imatinib (range 0.3-74.6 months).~~ The median duration of therapy in 1,618 patients with all chronic phase CML was 29 months (range 0- to 92.9 months). ~~In~~ The median duration of therapy in 1,094 patients with advanced-phase CML or Ph+ ALL, ~~the median duration of treatment for patients~~ was 6.2 months (range 0- ~~to~~ 9.32 93.2 months). ~~Of the 2,712 patients treated, 18% were ≥ 65 years of age, while 5% were ≥ 75 years of age.~~

The majority of SPRYCEL-treated patients experienced adverse reactions at some time. In the overall population of 2,712 SPRYCEL treated patients subjects, 520 (19%) experienced adverse reactions leading to treatment discontinuation. ~~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 with a minimum of 12 months follow-up. After a minimum of 60 months follow-up, the cumulative discontinuation rates were 14% and 7%, respectively. Among the 1,618 dasatinib-treated patients with chronic phase CML, adverse reactions leading to discontinuation were reported in 329 (20.3%) patients, and among the 1,094 dasatinib-treated patients with advanced phase disease, adverse reactions leading to discontinuation were reported in 191 (17.5%) patients.~~

~~The majority of imatinib intolerant patients with chronic phase CML were able to tolerate treatment with SPRYCEL. In clinical studies with 24 months follow-up in chronic phase CML, 10 of the 215 imatinib intolerant patients had the same grade 3 or 4 non-haematologic toxicity with SPRYCEL as~~

they did with prior imatinib; 8 of these 10 patients were managed with dose reduction and were able to continue SPRYCEL treatment.

Based on a minimum of 12 months follow up the most frequently reported adverse reactions in SPRYCEL treated patients with newly diagnosed chronic phase CML were fluid retention (including pleural effusion) (19%), diarrhoea (17%), headache (12%), rash (11%), musculoskeletal pain (11%), nausea (8%), fatigue (8%), myalgia (6%), vomiting (5%), and muscle inflammation (4%). After a minimum of 60 months follow up the cumulative rates for rash (14%), musculoskeletal pain (14%), headache (13%), fatigue (11%), nausea (10%), myalgia (7%), vomiting (5%), and muscle inflammation or spasms (5%) increased by $\leq 3\%$. Cumulative rates of fluid retention and diarrhoea were 39% and 22%, respectively. The most frequently reported adverse reactions in SPRYCEL treated patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy were fluid retention (including pleural effusion), diarrhoea, headache, nausea, skin rash, dyspnoea, haemorrhage, fatigue, musculoskeletal pain, infection, vomiting, cough, abdominal pain and pyrexia. Drug related febrile neutropaenia was reported in 5% of SPRYCEL treated patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy.

In clinical studies with patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy, it was recommended that treatment with imatinib be discontinued at least 7 days before starting treatment with SPRYCEL.

...

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

<https://sideeffects.health.gov.il/>

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

Safety and efficacy of dasatinib have not yet been ~~studied~~ established in paediatric patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

...

Data from healthy subjects administered a single, 100 mg dose of dasatinib 30 minutes following a high-fat meal indicated a 14% increase in the mean AUC of dasatinib. A low-fat meal 30 minutes prior to dasatinib resulted in a 21% increase in the mean AUC of dasatinib. The observed food effects do not represent clinically relevant changes in exposure. Dasatinib exposure variability is higher under fasted conditions (47% CV) compared to light-fat meal (39% CV) and high-fat meal (32% CV) conditions.

Based on the patient population PK analysis, variability in dasatinib exposure was estimated to be mainly due to inter-occasion variability in bioavailability (44% CV) and, to a lesser extent, due to inter-individual variability in bioavailability and inter-individual variability in clearance (30% and 32% CV, respectively). The random inter-occasion variability in exposure is not expected to affect the cumulative exposure and efficacy or safety.

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה:

...

במידה וייתכן שאתה אלרגי, פנה לרופא שלך ליעוץ.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

ספרייסל תירשם לך רק על-ידי רופא שמנוסה בטיפול בלוקמיה. יש להשתמש בספרייסל תמיד לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר. ספרייסל מיועדת למבוגרים.

המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד.

יש ליטול את התרופה בהתאם למינון ופרק הזמן שנקבעו על-ידי הרופא. בהתאם לתגובתך לטיפול, הרופא יעדכן אותך באם נדרש מינון גבוה יותר או נמוך יותר של ספרייסל וצאם ניתן להפסיק את הטיפול או אף הפסקה של הטיפול לפרק זמן קצר. למינונים גבוהים יותר או נמוכים יותר, ייתכן כי תצטרך ליטול שילובים של טבליות בחוזקים שונים. אין לעבור על המנה המומלצת.

משך הטיפול-

יש ליטול ספרייסל כל יום עד שהרופא ינחה אותך להפסיק. עליך לוודא שהנך נוטל ספרייסל למשך כל הזמן שנרשם עבורך.

יש ליטול את התרופה בזמן קבוע כל יום.

יש לבלוע את הטבליות בשלמותן. אין לרסק את התרופה לכתוש, לחצות או ללעוס את הטבליות (על מנת לשמור על עקביות המינון ולהפחית את הסיכון לחשיפה עורית). אין להמיס את הטבליות (כיוון שהחשיפה במטופלים שהמיסו את הטבליה נמוכה לעומת מטופלים שבלעו את הטבליה בשלמותה).

אינך יכול להיות בטוח שתקבל את המנה הנכונה אם תכתוש, תחצה, תלעס או תמיס את הטבליות.

...

4. תופעות לוואי

תופעות לוואי שאינן נפוצות שכיחות (תופעות שמופיעות עד 1 מתוך 100 משתמשים):

- **לב וריאות:** התקף לב (העלול לגרום למצת כולל תוצאות קטלניות), דלקת הרירית (fibrous sack) המקיפה את הלב, קצב לב לא סדיר, כאב בחזה בשל חוסר אספקת דם ללב (אנגינה), לחץ דם נמוך, קשיי נשימה עקב הצרות קנה הנשימה דרכי הנשימה אשר עלולה לגרום לקשיי נשימה, אסטמה, לחץ דם מוגבר בעורקי הריאות, קרישי דם
- **בעיות עיכול:** דלקת של הבלב, כיב פפטי, דלקת בדרפי העיכול בושט, בטן נפוחה, קרע בעור של התעלה האנאלית, קושי בבליעה, דלקת של כיס המרה, חסימה של תעלות כיס המרה, החזר קיבתי ושטי (ריפלוקס) (מצב בו החומצה ושאר תוכן הקיבה חוזרים אל תוך הגרון)

...

תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות עד 1 מתוך 1,000 משתמשים):

- **לב וריאות:** הגדלה של חדר הלב הימני, דלקת של שריר הלב, מצבים שונים הנוצרים כתוצאה מחסימה של אספקת דם לשריר הלב (acute coronary syndrome), דום לב (הפסקה של זרימת הדם מהלב), מחלת לב כלילית, דלקת של הרקמה המכסה את הלב והריאות, קרישי דם (בוורידים עמוקים), קרישי דם בריאות
- **בעיות עיכול:** אובדן של חומרי תזונה חיוניים כמו חלבון ממערכת העיכול, חסימת מעיים, פיסטולה בפי הטבעת (פתח לא תקין מפי הטבעת אל העור שמסביב לפי הטבעת), פגיעה בתפקודי כליות, סוכרת

...