



ינואר 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.

ההתוויות התכשיר כפי שאושרו ע"י משה"ב:

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 (תוספת טקסט מסומנת בצבע אדום ו**בקו תחתון**, טקסט שהוסר מסומן בצבע אדום ו**בקו אמצעי**, החמרה מסומנת ברקע צהוב).

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 מודפס על ידי פנייה לבעל הרישום בריסטול-מייירס סקוויב (ישראל) בע"מ, ת.ד. 3661, קרית אריה, פתח תקווה 4951448 או בטלפון 03-5231021.

בכבוד רב,

מרינה רוזנפלד

רוקחת ממונה

BMS ISRAEL

18 Aharon Bart St, PO BOX 3361, Kiryat Arye, Petah Tikva 4951448

Tel: +972-3-5231021; Fax: 972-3-9226896



## עדכונים מהותיים בעלון לצרכן:

תוכןפורמט עלון זה עדכונקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך ספטמבר 2016, ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך **ספטמבר 2017** דצמבר 2018.

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986  
התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

.....

### 2. לפני שימוש בתרופה:

.....

נהיגה ושימוש במכונות:

יש להזהר במיוחד בנהיגה ברכב או שימוש במכונות במקרה וחשת בתופעות לוואי כגון סחרחורת וטשטוש ראייה. **לא ידוע אם התרופה תשפיע על יכולתך לנהוג או להשתמש במכונות.**

.....

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

**תמיד יש להשתמש בספרייסל תמיד** לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא אם אינך בטוח **בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר.**

.....

**אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הדרושהמיועד, אין לקחת את המנה שנשכחה אלא ליטול מנה כפולה. קח את המנה הבאה בזמן הרגיל – אין ליטול מנה כפולה במקום המנה שנשכחה והיוועץ ברופא.**

.....

### 4. תופעות לוואי:

.....

**תופעות לוואי נפוצות (תופעות שמופיעות עד 1 מתוך 10 משתמשים):**

- **זיהומים:** דלקת ריאות (pneumonia), זיהום הרפס ויראלי; **(כולל ציטומגלו- וירוס- CMV)**. זיהום בדרכי הנשימה העליונות, זיהום חמור בדם או ברקמות (שיכול לגרום לעיתים לא שכיחות למוות)
- **לב וריאות:** דפיקות לב, הפרעות בקצב הלב, אי ספיקת לב, חולשה בשריר הלב, לחץ דם גבוה, יתר לחץ דם ריאתי, שיעול
- **בעיות עיכול:** הפרעות בתיאבון, הפרעות בחוש הטעם, גודש או נפיחות בבטן, דלקת של המעי הגס, עצירות, צרבת, כיבים בפה, עלייה במשקל, ירידה במשקל, דלקת הקיבה
- **עור, שיער, עיניים, כללי:** עקצוץ בעור, גירוד, עור יבש, אקנה, דלקת בעור, רעש מתמשך באוזניים, נשירת שיער, הזעה מוגברת, הפרעה בראייה כולל טשטוש ראייה, עין יבשה, חבורה, דיכאון, נדודי שינה, הסמקה, סחרחורת, חבלות, אנורקסיה, ישנוניות, בצקת כללית
- **כאב:** כאב במפרקים, חולשת שרירים, כאב בחזה, כאב באזור הידיים והרגליים, צמרמורת, נוקשות שרירים ומפרקים, התכווצות שרירים
- **בדיקות עשויות להראות:** נוזלים סביב הלב, נוזלים בריאות, הפרעות בקצב הלב, נויטרופניה פיברילית, דימום במערכת העיכול, רמות חומצה אורית גבוהות בדם

.....

BMS ISRAEL

18 Aharon Bart St, PO BOX 3361, Kiryat Arye, Petah Tikva 4951448

Tel: +972-3-5231021; Fax: 972-3-9226896



תופעות לוואי נוספות שדווחו **(בתדירות עם תדירות לא ידועה) - כוללות (לא ניתן להעריך מהמידע הקיים):**

- דלקת ריאות
- דימומים בקיבה או במעייים העלולים לגרום למוות
- שפעול של זיהום בנגיף ההפטיטיס B, במידה והייתה לך בעבר דלקת כבד נגיפית מסוג B
- חום, שלפוחיות על העור והתכייבות ממברנות ריריות
- מחלת כליות עם תסמינים הכוללים בצקת ותוצאות בדיקות מעבדה חריגות כגון חלבון בשתן ורמת חלבון נמוכה בדם

**אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה ציננה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.**

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

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

.....

**עלון זה נבדק ואושר על ידי משרד הבריאות ב-09.2016**

.....

## **עדכונים מהותיים בעלון לרופא:**

*The content of this leaflet was updated according to the guidelines of the Ministry of Health in Sep 2017*  
**PRESCRIBING INFORMATION**

**פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך מאי 2016, ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך דצמבר 2018**

### **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg film-coated tablets

.....

### **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Film-coated tablet (tablet).

SPRYCEL 20 mg **film coated tablets**: White to off-white, biconvex, round film-coated tablet with "BMS" debossed on one side and "527" on the other side.

SPRYCEL 50 mg **film coated tablets**: White to off-white, biconvex, oval film-coated tablet with "BMS" debossed on one side and "528" on the other side.

SPRYCEL 70 mg : **film coated tablets**. White to off-white, biconvex, round film-coated tablet with "BMS" debossed on one side and "524" on the other side.

SPRYCEL 100 mg : **film coated tablets** White to off-white, biconvex, oval film-coated tablet with "BMS 100" debossed on one side and "852" on the other side

.....

**BMS ISRAEL**

**18 Aharon Bart St, PO BOX 3361, Kiryat Arye, Petah Tikva 4951448**

**Tel: +972-3-5231021; Fax: 972-3-9226896**

**Table 1: Dose adjustments for neutropaenia and thrombocytopenia in adults**

<p><u>Chronic</u> <u>Adults with chronic</u> phase CML (starting dose 100 mg once daily)</p>	<p>ANC &lt; 0.5 x 10<sup>9</sup>/L <u>and</u> L <u>and</u>/or platelets &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Stop treatment until ANC ≥ 1.0 x 10<sup>9</sup>/L <u>and</u> L <u>and</u> platelets ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2 Resume treatment at the original starting dose.</li> <li>3 If platelets &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/L <u>and</u> L <u>and</u>/or recurrence of ANC &lt; 0.5 x 10<sup>9</sup>/L for &gt; 7 days, repeat step 1 and resume treatment at a reduced dose of 80 mg once daily for second episode. For third episode, further reduce dose to 50 mg once daily (for newly diagnosed patients) or discontinue (for patients resistant or intolerant to prior therapy including imatinib).</li> </ol>
<p><u>Accelerated</u> <u>Adults with accelerated</u> and blast phase CML and Ph+ ALL (starting dose 140 mg once daily)</p>	<p>ANC &lt; 0.5 x 10<sup>9</sup>/L <u>and</u> L <u>and</u>/or platelets &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Check if cytopaenia is related to leukaemia (marrow aspirate or biopsy).</li> <li>2 If cytopaenia is unrelated to leukaemia, stop treatment until ANC ≥ 1.0 x 10<sup>9</sup>/L <u>and</u> L <u>and</u> platelets ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/L <u>and</u> L <u>and</u> resume at the original starting dose.</li> <li>3 If recurrence of cytopaenia, repeat step 1 and resume treatment at a reduced dose of 100 mg once daily (second episode) or 80 mg once daily (third episode).</li> <li>4 If cytopaenia is related to leukaemia, consider dose escalation to 180 mg once daily.</li> </ol>

.....

*Pleural effusion:*

If a pleural effusion is diagnosed, dasatinib should be interrupted until patient is examined, asymptomatic or has returned to baseline. If the episode does not improve within approximately one week, a course of diuretics or corticosteroids or both concurrently should be considered (see sections 4.4 and 4.8). Following resolution of the first episode, reintroduction of dasatinib at the same dose level should be considered. Following resolution of a subsequent episode, dasatinib at one dose level reduction should be reintroduced. Following resolution of a severe (grade 3 or 4) episode, treatment can be resumed as appropriate at a reduced dose depending on the initial severity of the adverse reaction.

.....

BMS ISRAEL

18 Aharon Bart St, PO BOX 3361, Kiryat Arye, Petah Tikva 4951448

Tel: +972-3-5231021; Fax: 972-3-9226896



## Special populations

### Paediatric population

The safety and efficacy of SPRYCEL in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available (see section 5.1).

### Elderly

No clinically relevant age-related pharmacokinetic differences have been observed in these patients. No specific dose recommendation is necessary in elderly.

### Hepatic impairment

Patients with mild, moderate or severe hepatic impairment may receive the recommended starting dose. However, SPRYCEL should be used with caution in patients with hepatic impairment (see [sections 4.4 and section 5.2](#)).

.....

### Special populations

Based on the findings from a single-dose pharmacokinetic study, patients with mild, moderate or severe hepatic impairment may receive the recommended starting dose (see [sections 4.2 and section 5.2](#)). Due to the limitations of this clinical study, caution is recommended when administering dasatinib to patients with hepatic impairment (~~see section 4.2~~).

.....

### Cardiac adverse reactions

.....

If these clinical signs or symptoms develop, physicians are advised to interrupt dasatinib administration ~~and consider the need for alternative CML specific treatment~~. After resolution, a functional assessment should be performed prior to resuming treatment with dasatinib. Dasatinib may be resumed at the original dose for mild/moderate adverse reactions ( $\leq$  grade 2) and resumed at a dose level reduction for severe adverse reactions ( $\geq$  grade 3) (see section 4.2). Patients continuing treatment should be monitored periodically.

....

### Lactose

This medicinal product contains ~~135 mg of lactose monohydrate in a 100 mg daily dose and 189 mg of lactose monohydrate in a 140 mg daily dose~~. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, ~~the Lapp lactase~~ total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

.....

### Fertility

~~The effect of dasatinib on sperm is unknown (see section 5.3).~~

In animal studies, the fertility of male and female rats was not affected by treatment with dasatinib (see section 5.3). Physicians and other healthcare providers should counsel male patients of appropriate age about possible effects of SPRYCEL on fertility, and this counseling may include consideration of semen deposition.

....

BMS ISRAEL

18 Aharon Bart St, PO BOX 3361, Kiryat Arye, Petah Tikva 4951448

Tel: +972-3-5231021; Fax: 972-3-9226896



4.8 Undesirable effects

.....

**Table 2: Tabulated summary of adverse reactions**

<b>Infections and infestations</b>	
<i>Very common</i>	infection (including bacterial, viral, fungal, non-specified)
<i>Common</i>	pneumonia (including bacterial, viral, and fungal), upper respiratory tract infection/inflammation, herpes virus infection, (including cytomegalovirus - CMV), enterocolitis infection, sepsis (including uncommon cases with fatal outcomes)
<i>Not known</i>	hepatitis B reactivation
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
<i>Very Common</i>	myelosuppression (including anaemia, neutropaenia, thrombocytopaenia)
<i>Common</i>	febrile neutropaenia
<i>Uncommon</i>	lymphadenopathy, lymphopaenia
<i>Rare</i>	aplasia pure red cell
<b>Immune system disorders</b>	
<i>Uncommon</i>	hypersensitivity (including erythema nodosum)
<b>Endocrine disorders</b>	
<i>Uncommon</i>	<del>Hypothyroidism</del> hypothyroidism
<i>Rare</i>	hyperthyroidism, thyroiditis
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
<i>Common</i>	appetite disturbances <sup>a</sup> , hyperuricaemia
<i>Uncommon</i>	tumour lysis syndrome, dehydration, hypoalbuminemia, hypercholesterolemia
<i>Rare</i>	diabetes mellitus
<b>Psychiatric disorders</b>	
<i>Common</i>	depression, insomnia
<i>Uncommon</i>	anxiety, confusional state, affect lability, libido decreased
<b>Nervous system disorders</b>	
<i>Very common</i>	<del>Headache</del> headache
<i>Common</i>	neuropathy (including peripheral neuropathy), dizziness, dysgeusia, somnolence
<i>Uncommon</i>	CNS bleeding <sup>*b</sup> , syncope, tremor, amnesia, balance disorder
<i>Rare</i>	cerebrovascular accident, transient ischaemic attack, convulsion, optic neuritis, VIIth nerve paralysis, dementia, ataxia
<b>Eye disorders</b>	
<i>Common</i>	visual disorder (including visual disturbance, vision blurred, and visual acuity reduced), dry eye
<i>Uncommon</i>	visual impairment, conjunctivitis, photophobia, lacrimation increased
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	
<i>Common</i>	<del>Tinnitus</del> tinnitus
<i>Uncommon</i>	hearing loss, vertigo
<b>Cardiac disorders</b>	
<i>Common</i>	congestive heart failure/cardiac dysfunction <sup>*c</sup> , pericardial effusion*, arrhythmia (including tachycardia), palpitations
<i>Uncommon</i>	myocardial infarction (including fatal outcome)*, electrocardiogram QT prolonged*, pericarditis, ventricular arrhythmia (including ventricular

BMS ISRAEL

18 Aharon Bart St, PO BOX 3361, Kiryat Arye, Petah Tikva 4951448

Tel: +972-3-5231021; Fax: 972-3-9226896



	tachycardia), angina pectoris, cardiomegaly, electrocardiogram T wave abnormal, troponin increased
<i>Rare</i>	cor pulmonale, myocarditis, acute coronary syndrome, cardiac arrest, electrocardiogram PR prolongation, coronary artery disease, pleuropericarditis
<i>Not known</i>	atrial fibrillation/atrial flutter
<b>Vascular disorders</b>	
<i>Very common</i>	haemorrhage* <sup>d</sup>
<i>Common</i>	hypertension, flushing
<i>Uncommon</i>	hypotension, thrombophlebitis, <b>thrombosis</b>
<i>Rare</i>	deep vein thrombosis, embolism, livedo reticularis
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
<i>Very common</i>	pleural effusion*, dyspnoea
<i>Common</i>	pulmonary oedema*, pulmonary hypertension*, lung infiltration, pneumonitis, cough
<i>Uncommon</i>	pulmonary arterial hypertension, bronchospasm, asthma
<i>Rare</i>	pulmonary embolism, acute respiratory distress syndrome
<i>Not known</i>	interstitial lung disease
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
<i>Very common</i>	diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain
<i>Common</i>	gastrointestinal bleeding*, colitis (including neutropaenic colitis), gastritis, mucosal inflammation (including mucositis/stomatitis), dyspepsia, abdominal distension, constipation, oral soft tissue disorder
<i>Uncommon</i>	pancreatitis (including acute pancreatitis), upper gastrointestinal ulcer, oesophagitis, ascites*, anal fissure, dysphagia, gastroesophageal reflux disease
<i>Rare</i>	protein-losing gastroenteropathy, ileus, anal fistula
<i>Not known</i>	fatal gastrointestinal haemorrhage*
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
<i>Uncommon</i>	hepatitis, cholecystitis, cholestasis
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
<i>Very common</i>	skin rash <sup>e</sup>
<i>Common</i>	alopecia, dermatitis (including eczema), pruritus, acne, dry skin, urticaria, hyperhidrosis
<i>Uncommon</i>	neutrophilic dermatosis, photosensitivity, pigmentation disorder, panniculitis, skin ulcer, bullous conditions, nail disorder, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, hair disorder
<i>Rare</i>	leukocytoclastic vasculitis, skin fibrosis
<i>Not known</i>	Stevens-Johnson syndrome <sup>f</sup>
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
<i>Very common</i>	musculoskeletal pain
<i>Common</i>	arthralgia, myalgia, muscular weakness, musculoskeletal stiffness, muscle spasm
<i>Uncommon</i>	rhabdomyolysis, osteonecrosis, muscle inflammation, tendonitis, arthritis
<b>Renal and urinary disorders</b>	
<i>Uncommon</i>	renal impairment (including renal failure), urinary frequency, proteinuria
<i>Not known</i>	nephrotic syndrome
<b>Pregnancy, puerperium and perinatal conditions</b>	
<i>Rare</i>	<b>Abortion</b> <del>abortion</del>
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	
<i>Uncommon</i>	gynecomastia, menstrual disorder

BMS ISRAEL

18 Aharon Bart St, PO BOX 3361, Kiryat Arye, Petah Tikva 4951448

Tel: +972-3-5231021; Fax: 972-3-9226896



<b>General disorders and administration site conditions</b>	
<i>Very common</i>	peripheral oedema <sup>g</sup> , fatigue, pyrexia, face oedema <sup>h</sup>
<i>Common</i>	asthenia, pain, chest pain, generalised oedema* <sup>i</sup> , chills
<i>Uncommon</i>	malaise, other superficial oedema <sup>j</sup>
<i>Rare</i>	gait disturbance
<b>Investigations</b>	
<i>Common</i>	weight decreased, weight increased
<i>Uncommon</i>	blood creatine phosphokinase increased, gamma-glutamyltransferase increased
<b>Injury, poisoning, and procedural complications</b>	
<i>Common</i>	<del>Contusion</del> <u>contusion</u>

\*\*\*\*\*

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE06

#### Pharmacodynamics

Dasatinib inhibits the activity of the BCR-ABL kinase and SRC family kinases along with a number of other selected oncogenic kinases including c-KIT, ephrin (EPH) receptor kinases, and PDGFβ receptor. Dasatinib is a potent, subnanomolar inhibitor of the BCR-ABL kinase with potency at concentration of 0.6-0.8 nM. It binds to both the inactive and active conformations of the BCR-ABL enzyme.

#### Mechanism of action

*In vitro*, dasatinib is active in leukaemic cell lines representing variants of imatinib-sensitive and resistant disease. These non-clinical studies show that dasatinib can overcome imatinib resistance resulting from BCR-ABL overexpression, BCR-ABL kinase domain mutations, activation of alternate signalling pathways involving the SRC family kinases (LYN, HCK), and multidrug resistance gene overexpression. Additionally, dasatinib inhibits SRC family kinases at subnanomolar concentrations.

\*\*\*\*

### 6.3 Shelf life

~~SPRYCEL 20mg, 50mg, 70mg & 100mg: 3 years.~~

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

\*\*\*\*

### 6.5 Nature and contents of container

~~High density polyethylene (HDPE)~~ bottle with child resistant closure of polypropylene.  
 SPRYCEL 20mg, 50mg, 70mg; Cartons containing one bottle with 60 film-coated tablets.  
 SPRYCEL 100mg; Cartons containing one bottle with 30 film-coated tablets.

### 6.6 Special precautions for disposal and other handling

The film-coated tablets consist of a core tablet, surrounded by a film coating to prevent exposure of health care professionals to the active substance. ~~However, if the film-coated tablets are unintentionally crushed or broken, health care professionals should wear disposable chemotherapy~~The

BMS ISRAEL

18 Aharon Bart St, PO BOX 3361, Kiryat Arye, Petah Tikva 4951448

Tel: +972-3-5231021; Fax: 972-3-9226896





# Bristol-Myers Squibb

use of latex or nitrile gloves for appropriate disposal in order when handling tablets that are inadvertently crushed or broken is recommended to minimise the risk of dermal exposure.

.....

~~The content of this leaflet was checked and approved by MoH in May 2016.~~

**BMS ISRAEL**

**18 Aharon Bart St, PO BOX 3361, Kiryat Arye, Petah Tikva 4951448**

**Tel: +972-3-5231021; Fax: 972-3-9226896**

9

729IL1900057