Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

BẢNG DỮLIỆU

1 TÊN SẢN PHẨM

Viên nén bao phim SPRYCEL® 20 mg

Viên nén bao phim SPRYCEL® 50 mg

Viên nén bao phim SPRYCEL® 70 mg

Viên nén bao phim SPRYCEL® 100 mg

2 THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Viên nén bao phim SPRYCEL 20 mg Mỗi
viên nén bao phim chứa 20 mg dasatinib (dưới dạng monohydrat).
Tá dược đã biết tác dụng Mỗi
viên nén bao phim chứa 27 mg lactose monohydrat.

Viên nén bao phim SPRYCEL 50 mg Mỗi
viên nén bao phim chứa 50 mg dasatinib (dưới dạng monohydrat).
Tá dược đã biết tác dụng Mỗi
viên nén bao phim chứa 67,5 mg lactose monohydrat.

Viên nén bao phim SPRYCEL 70 mg Mỗi
viên nén bao phim chứa 70 mg dasatinib (dưới dạng monohydrat).
Tá dược đã biết tác dụng Mỗi
viên nén bao phim chứa 94,5 mg lactose monohydrat.

Viên nén bao phim SPRYCEL 100 mg Mỗi viên
nén bao phim chứa 100 mg dasatinib (dưới dạng monohydrat).
Tá dược đã biết tác dụng Mỗi
viên nén bao phim chứa 135,0 mg lactose monohydrat.

Để biết danh sách đầy đủ các tá dược, xem phần 6.1.

3 DẠNG DƯỢC PHẨM

Viên nén bao phim SPRYCEL 20 mg Viên
nén bao phim tròn, hai mặt lồi, màu trắng đến trắng nhạt, có chữ “BMS” được khắc nổi ở một mặt và số “527” ở mặt kia.

Viên nén bao phim SPRYCEL 50 mg Viên
nén bao phim hình bầu dục, màu trắng đến trắng nhạt, có khắc chữ “BMS” ở một mặt và số “528” ở mặt kia.

Viên nén bao phim SPRYCEL 70 mg Viên
nén bao phim màu trắng đến trắng nhạt, hai mặt lồi, tròn, có khắc chữ “BMS” ở một mặt và số “524” ở mặt kia.

Viên nén bao phim SPRYCEL 100 mg Viên nén
bao phim hình bầu dục, màu trắng đến trắng nhạt, có khắc chữ “BMS 100” ở một mặt và “852” ở mặt kia.

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

4 ĐẶC BIỆT LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

SPRYCEL đư ợc chỉ định để điều trị cho ngư ời lớn từ 18 tuổi trở lên với:

- bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML) mới đư ợc chẩn đoán.
- Bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính giai đoạn bùng phát mạn tính, tăng tốc hoặc dạng nguyên bào tủy hoặc dạng lympho với kháng hoặc không dung nạp với trị liệu trư ớc đó bao gồm imatinib.
- Bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính dư ơ ng tính với nhiễm sắc thể Philadelphia có kháng hoặc không dung nạp với liệu pháp trư ớc đó

SPRYCEL đư ợc chỉ định để điều trị cho bệnh nhi bị:

- Ph+ CML ở giai đoạn mãn tính.
- Ph+ ALL mới đư ợc chẩn đoán kết hợp với hóa trị.

4.2 Liều lư ợng và cách dùng

Liều dùng cho ngư ời lớn

Liều khởi đầu đư ợc khuyến nghị của SPRYCEL (dasatinib) đối với CML giai đoạn mãn tính ở ngư ời lớn là 100mg uống một lần mỗi ngày (QD). Liều khởi đầu đư ợc khuyến nghị của SPRYCEL cho CML giai đoạn tăng tốc, CML giai đoạn nổ tủy hoặc bạch huyết, hoặc Ph + ALL kháng hoặc không dung nạp ở ngư ời lớn là 140mg/ngày dùng đư ờng uống một lần mỗi ngày và nên uống đều đặn vào buổi sáng hoặc buổi tối.

Để đạt đư ợc liều khuyến cáo, SPRYCEL có sẵn dư ới dạng viên nén bao phim 20 mg, 50 mg, 70 mg và 100 mg. Việc tăng hoặc giảm liều đư ợc khuyến cáo dựa trên phản ứng và khả năng dung nạp của bệnh nhân.

Liều dùng cho trẻ em

Liều dùng cho trẻ em dựa trên trọng lư ợng cơ thể. Dasatinib đư ợc dùng bằng đư ờng uống một lần mỗi ngày dư ới dạng viên SPRYCEL (20 mg, 50 mg, 70 mg hoặc 100 mg). Tính lại liều sau mỗi 3 tháng dựa trên sự thay đổi trọng lư ợng cơ thể hoặc thư ờng xuyên hơ n nếu cần thiết. Viên SPRYCEL không đư ợc khuyến cáo cho bệnh nhân nặng dư ới 10 kg. Không có kinh nghiệm điều trị SPRYCEL ở trẻ em dư ới 1 tuổi.

Liều khởi đầu hàng ngày đư ợc khuyến nghị của viên SPRYCEL ở bệnh nhi đư ợc trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1 Liều dùng của viên nén SPYCEL cho bệnh nhi

Trọng lư ợng cơ thể (kg)	Liều hàng ngày (mg)
10 đến dư ới 20 kg 20	40 mg
đến dư ới 30 kg	60 mg
30 đến dư ới 45 kg	70 mg
ít nhất 45kg	100 mg

Phư ơ ng pháp điều trị

Đư ợc dùng bằng đư ờng uống. Không đư ợc nghiền nát, cắt hoặc nhai viên thuốc; nên nuốt cả viên để duy trì tính nhất quán của liều lư ợng và giảm thiểu nguy cơ phơ i nhiễm qua da. Không nên phân tán viên nén bao phim vì mức độ phơ i nhiễm ở bệnh nhân dùng viên phân tán thấp hơ n so với bệnh nhân nuốt cả viên. Tuy nhiên, có những cân nhắc bổ sung về quản lý cho trẻ em.

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

bệnh nhân khó nuốt cả viên (xem Phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt – Sử dụng cho trẻ em).

SPRYCEL có thể uống cùng hoặc không cùng bữa ăn và nên uống đều đặn vào buổi sáng hoặc buổi tối.

Không nên dùng SPRYCEL cùng với bưởi hoặc nước ép bưởi (xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Thời gian điều trị

Trong các nghiên cứu lâm sàng, điều trị bằng SPRYCEL ở người lớn mắc CML giai đoạn mãn tính; giai đoạn bùng nổ tủy hoặc bạch huyết tăng tốc (giai đoạn nâng cao) CML; hoặc Ph+ ALL và ở bệnh nhi mắc CML giai đoạn mãn tính được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc cho đến khi bệnh nhân không còn dung nạp được nữa. Hiệu quả của việc ngừng điều trị đối với kết quả bệnh lâu dài sau khi đạt được đáp ứng di truyền tế bào (bao gồm đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn (CCyR) hoặc phản ứng phân tử chính (MMR và MR4.5) chưa được nghiên cứu.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc điều trị bằng SPRYCEL ở bệnh nhi mắc Ph+ ALL được thực hiện liên tục, bổ sung vào các đợt hóa trị liệu xương sống liên tiếp, trong thời gian tối đa là hai năm. Ở những bệnh nhân được ghép tế bào gốc tiếp theo, SPRYCEL có thể được sử dụng thêm một năm sau ghép.

Tăng liều

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân CML và Ph+ ALL trưởng thành, cho phép tăng liều lên 140 mg một lần mỗi ngày (CML giai đoạn mãn tính) hoặc 180 mg một lần mỗi ngày (CML giai đoạn tiến triển và Ph+ ALL) ở những bệnh nhân không đạt được đáp ứng về huyết học hoặc di truyền tế bào ở thời điểm bắt đầu. liều khởi đầu khuyến cáo.

Việc tăng liều sau đây trong Bảng 2 được khuyến nghị ở những bệnh nhi mắc CML giai đoạn mãn tính không đạt được đáp ứng về huyết học, tế bào hoặc phân tử tại các thời điểm được khuyến nghị, theo hướng dẫn điều trị hiện tại và những người dung nạp điều trị.

Bảng 2 Tăng liều cho bệnh nhi mắc CML

Liều lượng (liều tối đa mỗi ngày)	
Liều khởi đầu	Leo thang
40 mg	50 mg
60 mg	70 mg
70 mg	90 mg
100 mg	120 mg

Không nên tăng liều cho bệnh nhi mắc Ph+ ALL vì SPRYCEL được dùng kết hợp với hóa trị ở những bệnh nhân này.

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Điều chỉnh liều cho các phản ứng bất lợi

Ức chế tủy

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tình trạng ức chế tủy đư ợc kiểm soát bằng cách gián đoạn liều, giảm liều hoặc ngừng điều trị trong nghiên cứu. Truyền tiểu cầu và truyền hồng cầu đư ợc sử dụng khi thích hợp. Yếu tố tăng trư ởng tạo máu đã đư ợc sử dụng ở những bệnh nhân bị ức chế tủy kháng thuốc. Hư ớng dẫn điều chỉnh liều đư ợc tóm tắt trong Bảng 3 và 4.

Bảng 3 Điều chỉnh liều đối với tình trạng giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu ở ngư ời lớn

CML giai đoạn mãn tính (bệnh nhân mới đư ợc chẩn đoán) (liều khởi đầu 100 mg mỗi ngày một lần)	ANC* <0,5 × 109 T/L hoặc Tiểu cầu <50 × 109 T/L	1. Dừng SPRYCEL cho đến khi ANC ≥1,0 × 109 T/L và tiểu cầu ≥50 × 109 T/L. 2. Tiếp tục điều trị bằng SPRYCEL với liều khởi đầu ban đầu. 3. Nếu tiểu cầu <25 × 109 T/L hoặc tái phát ANC <0,5 × 109 T/L trong >7 ngày, hãy lặp lại Bư ớc 1 và tiếp tục SPRYCEL với liều giảm 80 mg mỗi ngày một lần3TP cho đợt thứ hai. Đối với đợt thứ ba, giảm thêm liều xuống 50 mg mỗi ngày một lần (đối với bệnh nhân mới đư ợc chẩn đoán) P36FP hoặc ngừng SPRYCEL (đối với bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp với liệu pháp trư ớc đó bao gồm imatinib).
CML pha tăng tốc, CML giai đoạn bùng nổ và Ph+ ALL (bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp với liệu pháp khác) (liều khởi đầu 140 mg mỗi ngày một lần)3TP	ANC <0,5 × 109 T/L hoặc Tiểu cầu <10 × 109 T/L	1. Kiểm tra xem giảm tế bào chất có liên quan đến bệnh bạch cầu hay không (chọc tủy hoặc sinh thiết). 2. Nếu giảm tế bào chất không liên quan đến bệnh bạch cầu, hãy ngừng SPRYCEL cho đến khi ANC ≥1,0 × 109 T/L và tiểu cầu ≥20 × 109 T/L và tiếp tục ở liều khởi đầu ban đầu. 3. Nếu tái phát tình trạng giảm tế bào chất, hãy lặp lại Bư ớc 1 và tiếp tục SPRYCEL với liều giảm 100 mg một lần mỗi ngày (đợt thứ hai) hoặc 80 mg một lần mỗi ngày (đợt thứ ba).3TP 4. Nếu giảm tế bào máu có liên quan đến bệnh bạch cầu, hãy cân nhắc tăng liều lên 180 mg mỗi ngày một lần.3T

*ANC: số lư ợng bạch cầu trung tính tuyệt đối

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Bảng 4. Điều chỉnh liều đối với tình trạng giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu ở bệnh nhi mắc bệnh CML giai đoạn mãn tính

1. Nếu tình trạng giảm tế bào chất kéo dài hơn 3 tuần, hãy kiểm tra xem tình trạng giảm tế bào chất có liên quan đến bệnh bạch cầu hay không (chọc tủy hoặc sinh thiết). 2. Nếu giảm tế bào chất không liên quan đến bệnh bạch cầu, hãy ngừng SPRYCEL cho đến khi ANC* ≥1,0 × 109 /L và tiểu cầu ≥75 × 109 /L và tiếp tục ở liều khởi đầu ban đầu hoặc với liều giảm. 3. Nếu tình trạng giảm tế bào chất tái phát, hãy lặp lại việc hút/sinh thiết tủy và tiếp tục sử dụng SPRYCEL với liều giảm.	Khởi đầu ban đầu Liều lượng	Liều một cấp Sự giảm bớt	Liều hai cấp Sự giảm bớt
	40 mg	20 mg	**
	60 mg	40 mg	20 mg
	70 mg	60 mg	50 mg
	100 mg	80 mg	70 mg

*ANC: số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối

** không có sẵn liều thuốc thấp hơn

Đối với bệnh nhân nhi mắc CML giai đoạn mãn tính, nếu giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu cấp độ ≥ 3 tái phát trong quá trình đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR), nên ngừng SPRYCEL và sau đó có thể sử dụng lại với liều giảm. Việc giảm liều tạm thời đối với tình trạng giảm tế bào chất ở mức độ trung bình và đáp ứng với bệnh nên được thực hiện khi cần thiết.

Đối với bệnh nhi mắc Ph+ ALL, không nên điều chỉnh liều trong trường hợp độc tính về huyết học từ Độ 1 đến Độ 4. Nếu giảm bạch cầu trung tính và/hoặc giảm tiểu cầu dẫn đến việc trì hoãn đợt điều trị tiếp theo hơn 14 ngày, thì nên ngừng SPRYCEL và tiếp tục ở cùng mức liều sau khi bắt đầu đợt điều trị tiếp theo. Nếu tình trạng giảm bạch cầu trung tính và/hoặc giảm tiểu cầu vẫn tồn tại và đợt điều trị tiếp theo bị trì hoãn thêm 7 ngày nữa, nên thực hiện đánh giá tủy xương để đánh giá tế bào và tỷ lệ nguyên bào. Nếu tỷ lệ tế bào tủy <10%, nên ngừng điều trị bằng SPRYCEL cho đến khi ANC > 500/µL (0,5 x 109/L), lúc đó có thể tiếp tục điều trị với liều đầy đủ. Nếu tỷ lệ tế bào tủy >10%, có thể xem xét tiếp tục điều trị bằng SPRYCEL.

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Phản ứng bất lợi không liên quan đến huyết học

Nếu phản ứng bất lợi không phải về huyết học ở mức độ trung bình (Cấp 2) phát triển với SPRYCEL, hãy điều trị nên tạm dừng cho đến khi phản ứng bất lợi đư ợc giải quyết hoặc trở về mức cơ bản. Cùng một liều lư ợng nên dùng lại nếu đây là lần đầu tiên xảy ra và nên giảm liều nếu đây là lần tái phát phản ứng bất lợi.

Nếu phản ứng bất lợi không liên quan đến huyết học nghiêm trọng (Cấp độ 3 hoặc 4) phát triển khi sử dụng SPRYCEL, thì phải ngừng điều trị cho đến khi tình trạng này đư ợc giải quyết hoặc cải thiện. Sau đó, việc điều trị có thể đư ợc tiếp tục lại khi thích hợp với liều giảm tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng và sự tái phát của biến cố.

Đối với bệnh nhân trư ởng thành mắc CML giai đoạn mãn tính nhận 100 mg một lần mỗi ngày, giảm liều xuống 80 mg một lần mỗi ngày và giảm thêm từ 80 mg một lần mỗi ngày xuống 50 mg một lần mỗi ngày, nếu cần. khuyến khích. Đối với bệnh nhân trư ởng thành mắc CML hoặc Ph+ ALL giai đoạn tiến triển đã nhận 140 mg một lần mỗi ngày, nên giảm liều xuống 100 mg một lần mỗi ngày và giảm thêm từ 100 mg một lần mỗi ngày xuống 80 mg một lần mỗi ngày, nếu cần.

Đối với bệnh nhi mắc CML giai đoạn mãn tính phát triển các phản ứng bất lợi không liên quan đến huyết học, nên tuân thủ các khuyến nghị giảm liều đối với các phản ứng bất lợi về huyết học đư ợc mô tả ở trên.

Đối với bệnh nhi mắc Ph+ ALL phát triển các phản ứng bất lợi không liên quan đến huyết học, nếu cần, nên tuân theo một mức giảm liều, theo các khuyến nghị giảm liều đối với các phản ứng bất lợi về huyết học đư ợc mô tả ở trên. Ngoại trừ các bất thư ờng về xét nghiệm chức năng gan, nên ngừng điều trị đối với các trư ờng hợp có phản ứng bất lợi không phải về huyết học Cấp độ ≥3 ở bệnh nhân nhi mắc Ph+ ALL và bắt đầu lại với liều giảm khi đư ợc giải quyết về Cấp độ 1. Đối với trư ờng hợp bilirubin trực tiếp tăng cao hơ n 5 lần giới hạn trên của mức bình thư ờng (ULN), nên ngừng điều trị cho đến khi cải thiện về mức cơ bản hoặc Cấp 1. Đối với AST/ALT tăng trên 15 lần ULN của cơ sở, nên ngừng điều trị cho đến khi cải thiện về mức cơ bản hoặc Mức độ <1. Nếu những bất thư ờng về xét nghiệm chức năng gan này tái diễn sau khi bắt đầu lại điều trị bằng SPRYCEL thì nên giảm liều.

Giảm liều khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh

Nên tránh sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh và nư ớc ép bư ởi với SPRYCEL (xem phần Tư ơ ng tác với các thuốc khác và các dạng tư ơ ng tác khác). Nếu có thể, nên chọn một loại thuốc thay thế đồng thời không có hoặc có khả năng ức chế enzyme tối thiểu. Nếu SPRYCEL phải đư ợc dùng cùng với chất ức chế CYP3A4 mạnh, hãy cân nhắc giảm liều xuống:

- 40 mg mỗi ngày cho bệnh nhân dùng SPRYCEL 140 mg mỗi ngày
- 20 mg mỗi ngày đối với bệnh nhân dùng SPRYCEL 100 mg mỗi ngày
- 20 mg mỗi ngày đối với bệnh nhân dùng SPRYCEL 70 mg mỗi ngày

Đối với những bệnh nhân dùng SPRYCEL 60 mg hoặc 40 mg mỗi ngày, hãy cân nhắc việc ngừng SPRYCEL cho đến khi ngừng thuốc ức chế. Cho phép thời gian rửa trôi khoảng 1 tuần sau khi ngừng chất ức chế trư ớc khi sử dụng lại SPRYCEL.

Những liều SPRYCEL giảm này đư ợc dự đoán sẽ điều chỉnh diện tích dư ới đư ờng cong (AUC) về phạm vi quan sát đư ợc khi không có chất ức chế CYP3A4. Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng không có sẵn về việc điều chỉnh liều này ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh. Nếu SPRYCEL không đư ợc dung nạp sau khi giảm liều, hãy ngừng sử dụng chất ức chế CYP3A4 mạnh hoặc ngừng SPRYCEL cho đến khi ngừng sử dụng chất ức chế. Cho phép thời gian thải trừ khoảng 1 tuần sau khi ngừng thuốc ức chế trư ớc khi tăng liều SPRYCEL.

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Quần thể đặc biệt

Ngư ời cao tuổi: Không quan sát thấy sự khác biệt về dư ợc động học liên quan đến tuổi tác trên lâm sàng ở những bệnh nhân này. Không cần khuyến cáo liều lư ợng cụ thể ở ngư ời cao tuổi (xem phần 4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Suy gan: Bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng có thể dùng liều khởi đầu đư ợc khuyến cáo. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng SPRYCEL cho bệnh nhân suy gan. (xem 4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Suy thận: Vì độ thanh thải qua thận của dasatinib và các chất chuyển hóa của nó là <4%, nên dự đoán sẽ không có sự giảm độ thanh thải toàn cơ thể ở bệnh nhân suy thận (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

4.3 Chống chỉ định

Chống chỉ định sử dụng SPRYCEL ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với dasatinib hoặc với bất kỳ thành phần nào khác của SPRYCEL.

4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Tổng quan

Ức chế tủy

Điều trị bằng SPRYCEL có liên quan đến giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu xảy ra sớm hơ n và thư ờng xuyên hơ n ở những bệnh nhân mắc CML hoặc Ph+ ALL tiến triển so với những bệnh nhân mắc CML giai đoạn mãn tính.

Ở những bệnh nhân trư ởng thành mắc CML hoặc Ph+ ALL giai đoạn tiến triển, CBC nên đư ợc thực hiện hàng tuần trong 2 tháng đầu và sau đó hàng tháng sau đó hoặc theo chỉ định lâm sàng.

Ở bệnh nhân ngư ời lớn và trẻ em mắc CML giai đoạn mãn tính, công thức máu toàn phần (CBC) nên đư ợc thực hiện hai tuần một lần trong 12 tuần, sau đó cứ 3 tháng một lần hoặc theo chỉ định lâm sàng.

Ở những bệnh nhân nhi mắc Ph+ ALL đư ợc điều trị bằng dasatinib kết hợp với hóa trị liệu, công thức máu nên đư ợc thực hiện trư ớc khi bắt đầu mỗi đợt hóa trị và theo chỉ định lâm sàng.
Trong quá trình củng cố hóa trị, CBC nên đư ợc thực hiện 2 ngày một lần cho đến khi hồi phục.

Ức chế tủy nói chung có thể hồi phục và thư ờng đư ợc quản lý bằng cách tạm thời ngừng SPRYCEL hoặc giảm liều (xem phần 4.2 Liều lư ợng và cách dùng và phần 4.8 Tác dụng không mong muốn: Những bất thư ờng trong xét nghiệm). Các trư ờng hợp thiếu máu độ 3 hoặc 4 (nghiêm trọng) của CTC đư ợc xử lý bằng truyền máu.

Sự kiện liên quan đến chảy máu

Trong nghiên cứu Giai đoạn III ở những bệnh nhân mắc CML giai đoạn mãn tính, 5 bệnh nhân (1%) dùng SPRYCEL với liều khuyến cáo (n=548) bị xuất huyết Độ 3 hoặc 4. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân mắc CML hoặc Ph+ ALL giai đoạn tiến triển, xuất huyết thần kinh trung ư ơ ng nghiêm trọng (Cấp độ 3 đến 5), bao gồm cả tử vong, xảy ra ở 1% bệnh nhân dùng SPRYCEL với liều khuyến cáo (n=304). Tám trư ờng hợp đã tử vong và 6 trư ờng hợp trong số đó có liên quan đến giảm tiểu cầu độ 4 theo Tiêu chuẩn độc tính chung (CTC). Xuất huyết tiêu hóa độ 3 hoặc 4, bao gồm cả tử vong, xảy ra ở 6% bệnh nhân và thư ờng phải ngừng điều trị và truyền máu. Các trư ờng hợp xuất huyết độ 3 hoặc 4 khác xảy ra ở 2% bệnh nhân. Hầu hết các phản ứng chảy máu trong các nghiên cứu lâm sàng thư ờng liên quan đến giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4. Ngoài ra, các xét nghiệm tiểu cầu in vitro và in vivo cho thấy rằng việc điều trị SPRYCEL có ảnh hư ởng thuận nghịch đến hoạt hóa tiểu cầu.

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Cần thận trọng nếu bệnh nhân đư ợc yêu cầu dùng thuốc ức chế chức năng tiểu cầu hoặc thuốc chống đông máu.

Giữ nư ớc

SPRYCEL có liên quan đến việc giữ nư ớc. Sau 5 năm theo dõi trong nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn III ở những bệnh nhân mắc CML giai đoạn mãn tính mới đư ợc chẩn đoán (n=258), hiện tư ợng ứ dịch độ 3 hoặc 4 đã đư ợc báo cáo ở 13 bệnh nhân (5%) dùng dasatinib so với 2 bệnh nhân (1 %) dùng imatinib (n=258) (xem phần 4.8 Tác dụng không mong muốn). Ở tất cả các bệnh nhân mới đư ợc chẩn đoán hoặc bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp imatinib mắc CML giai đoạn mãn tính (n-548), hiện tư ợng ứ nư ớc nghiêm trọng xảy ra ở 32 (6%) bệnh nhân dùng SPRYCEL với liều khuyến cáo. Ở những bệnh nhân mắc CML hoặc Ph+ ALL giai đoạn tiến triển nhận SPRYCEL với liều đư ợc phê duyệt (n=304), hiện tư ợng ứ nư ớc cấp độ 3 hoặc 4 đã đư ợc báo cáo ở 8% bệnh nhân, bao gồm tràn dịch màng phổi và màng ngoài tim nghiêm trọng đư ợc báo cáo ở 7% và 1% bệnh nhân tư ơ ng ứng. Suy tim sung huyết nặng/rối loạn chức năng tim đư ợc báo cáo ở 1% bệnh nhân. Ở những bệnh nhân này, phù phổi nặng và tăng áp phổi nặng đư ợc báo cáo ở 1% bệnh nhân. Bệnh nhân có các triệu chứng gợi ý tràn dịch màng phổi hoặc ứ dịch khác như khó thở mới xuất hiện hoặc trầm trọng hơ n khi gắng sức hoặc khi nghỉ ngơ i, đau ngực kiểu màng phổi hoặc ho khan nên đư ợc đánh giá kịp thời bằng chụp X-quang ngực hoặc chẩn đoán hình ảnh bổ sung nếu thích hợp. Phản ứng giữ nư ớc thư ờng đư ợc kiểm soát bằng cách gián đoạn hoặc giảm liều dasatinib và các biện pháp chăm sóc hỗ trợ có thể bao gồm thuốc lợi tiểu hoặc dùng steroid ngắn ngày. Tràn dịch màng phổi nặng có thể cần điều trị bằng oxy và chọc dịch màng phổi. Việc điều chỉnh liều nên đư ợc xem xét.

Các trư ờng hợp tràn dịch màng phổi cũng đã đư ợc báo cáo ở những bệnh nhân bị tràn dịch màng phổi. Một số trư ờng hợp bệnh chylothorax đư ợc giải quyết khi ngừng sử dụng, gián đoạn hoặc giảm liều dasatinib như ng hầu hết các trư ờng hợp cũng cần điều trị bổ sung (xem phần 4.8).

Kéo dài QT

Dữ liệu in vitro cho thấy sự ức chế kênh herG K+ biểu hiện ở tế bào động vật có vú và khả năng kéo dài điện thế hoạt động ở sợi Purkinje của thỏ bởi dasatinib và một số chất chuyển hóa của nó cho thấy dasatinib có khả năng kéo dài quá trình tái cực tâm thất (khoảng QT).

Sau 5 năm theo dõi trong nghiên cứu Pha III ở bệnh CML giai đoạn mãn tính mới đư ợc chẩn đoán, 1 bệnh nhân (< 1%) ở mỗi nhóm điều trị SPRYCEL (n-258) và imatinib (n=258) có QTc kéo dài đư ợc báo cáo là một phản ứng bất lợi. Những thay đổi trung bình về QTcF so với ban đầu là 3,0 mili giây ở những bệnh nhân đư ợc điều trị bằng SPRYCEL so với 8,2 mili giây ở những bệnh nhân đư ợc điều trị bằng imatinib. Một bệnh nhân (< 1%) trong mỗi nhóm có QTcF > 500 mili giây. Trong giai đoạn II, các nghiên cứu lâm sàng một nhóm ở 865 bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu đư ợc điều trị bằng SPRYCEL, khoảng QTc trung bình thay đổi so với ban đầu khi sử dụng phư ơ ng pháp Fridericia (QTcF) là 4-6 mili giây; khoảng tin cậy 95% trên cho tất cả các thay đổi trung bình so với đư ờng cơ sở là <7 mili giây. Trong số 2.182 bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp với liệu pháp imatinib trư ớc đó đư ợc điều trị bằng SPRYCEL, 15 (1%) bị kéo dài khoảng QT đư ợc báo cáo là phản ứng bất lợi. Hai mư ơ i mốt (21) trong số những bệnh nhân này (1%) có QTcF >500 mili giây.

Nên thận trọng khi sử dụng SPRYCEL ở những bệnh nhân có hoặc có thể bị kéo dài khoảng QTc. Những bệnh nhân này bao gồm bệnh nhân hạ kali máu hoặc hạ magie máu, bệnh nhân mắc hội chứng QT kéo dài bẩm sinh, bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp tim hoặc các sản phẩm thuốc khác dẫn đến kéo dài QT và điều trị tích lũy bằng anthracycline liều cao. Hạ kali máu hoặc hạ magie máu nên đư ợc điều chỉnh trư ớc khi dùng SPRYCEL.

Tăng huyết áp động mạch phổi

Tăng huyết áp động mạch phổi (PAH), đư ợc xác nhận bằng đặt ống thông tim phải, đã đư ợc báo cáo liên quan đến điều trị SPRYCEL. Trong những trư ờng hợp này, PAH đã đư ợc báo cáo sau khi bắt đầu sử dụng SPRYCEL trị liệu, kể cả sau hơ n một năm điều trị. Bệnh nhân mắc PAH đư ợc báo cáo trong quá trình điều trị SPRYCEL thư ờng dùng thuốc đồng thời hoặc có các bệnh lý đi kèm bên cạnh bệnh ác tính tiềm ẩn.

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Bệnh nhân nên đư ợc đánh giá các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh tim phổi tiềm ẩn trư ớc khi bắt đầu điều trị bằng SPRYCEL. Bệnh nhân khó thở và mệt mỏi sau khi bắt đầu điều trị nên đư ợc đánh giá các nguyên nhân phổ biến hơ n bao gồm tràn dịch màng phổi, phù phổi, thiếu máu hoặc thâm nhiễm phổi. Trong quá trình đánh giá này, cần tuân thủ các hư ớng dẫn về các phản ứng bất lợi không liên quan đến huyết học (xem phần Liều lư ợng và cách dùng): nếu phản ứng bất lợi nghiêm trọng thì phải ngừng điều trị cho đến khi tình trạng này đư ợc giải quyết hoặc cải thiện. Nếu không tìm thấy chẩn đoán thay thế, nên xem xét chẩn đoán PAH. Nếu PAH đư ợc xác nhận, SPRYCEL sẽ bị ngừng sử dụng vĩnh viễn. Việc theo dõi phải đư ợc thực hiện theo hư ớng dẫn thực hành tiêu chuẩn. Những cải thiện về các thông số huyết động và lâm sàng đã đư ợc quan sát thấy ở SPRYCEL bệnh nhân đư ợc điều trị bằng PAH sau khi ngừng điều trị bằng SPRYCEL.

Tái hoạt động của virus viêm gan B

TKI BCR-ABL có liên quan đến việc tái hoạt động của virus viêm gan B (HBV), bao gồm các báo cáo trư ờng hợp riêng lẻ về SPRYCEL. Trong một số trư ờng hợp, sự tái hoạt động của HBV xảy ra cùng với các TKI BCR-ABL khác dẫn đến suy gan cấp tính hoặc viêm gan kịch phát dẫn đến phải ghép gan hoặc dẫn đến tử vong.

Việc sàng lọc HBV nên đư ợc xem xét theo các hư ớng dẫn đã đư ợc công bố trư ớc khi bắt đầu điều trị bằng SPRYCEL. Nên tham khảo ý kiến bác sĩ có chuyên môn về điều trị HBV đối với những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm huyết thanh HBV dư ơ ng tính.

Những bệnh nhân mang HBV và cần điều trị bằng TKI BCR-ABL nên đư ợc theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm của nhiễm HBV hoạt động trong suốt quá trình điều trị và trong vài tháng sau khi chấm dứt điều trị. Ở những bệnh nhân phát triển sự tái kích hoạt HBV trong khi sử dụng SPRYCEL, nên tham khảo ý kiến nhanh chóng với bác sĩ có chuyên môn về điều trị HBV.

Phản ứng có hại về tim

SPRYCEL đã đư ợc nghiên cứu trong một thử nghiệm ngẫu nhiên trên 519 bệnh nhân mắc CML mới đư ợc chẩn đoán ở giai đoạn mãn tính, bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh tim trư ớc đó. Các phản ứng bất lợi về tim như suy tim sung huyết/rối loạn chức năng tim (1,9%), tràn dịch màng ngoài tim (4,3%), rối loạn nhịp tim (1,2%), đánh trống ngực (1,9%), kéo dài QT (0,4%) và nhồi máu cơ tim (0,4%) (bao gồm gây tử vong) đã đư ợc báo cáo ở những bệnh nhân dùng SPRYCEL. Các biến cố bất lợi về tim thư ờng gặp hơ n ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ hoặc có tiền sử bệnh tim. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ hoặc có tiền sử bệnh tim phải đư ợc theo dõi cẩn thận các dấu hiệu hoặc triệu chứng phù hợp với rối loạn chức năng tim và cần đư ợc đánh giá và điều trị thích hợp (xem phần 4.8 Tác dụng không mong muốn).

Những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch nặng hoặc không kiểm soát đư ợc không đư ợc đư a vào nghiên cứu lâm sàng.

Phản ứng da liễu nghiêm trọng

Các trư ờng hợp riêng lẻ có phản ứng da niêm mạc nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và hồng ban đa dạng, đã đư ợc báo cáo khi sử dụng SPRYCEL. SPRYCEL nên ngừng sử dụng vĩnh viễn ở những bệnh nhân gặp phải phản ứng niêm mạc nghiêm trọng trong quá trình điều trị nếu không xác định đư ợc nguyên nhân nào khác.

Hàm lư ợng Lactose

Viên nén SPRYCEL chứa 135 mg lactose với liều 100 mg mỗi ngày và 189 mg lactose với liều 140 mg mỗi ngày.

Ảnh hư ởng đến sự tăng trư ởng và phát triển ở trẻ em

Trong các thử nghiệm nhi khoa về SPRYCEL ở bệnh nhi kháng/không dung nạp CML giai đoạn mãn tính và bệnh nhi chư a từng điều trị sau ít nhất 2 năm điều trị, các tác dụng phụ liên quan đến điều trị liên quan đến sự tăng trư ởng và phát triển của xư ơ ng đã đư ợc báo cáo ở 6 (4,6%) bệnh nhân. , một

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

trong đó có cư ờng độ nghiêm trọng (Chậm tăng trư ởng cấp 3). 6 trư ờng hợp này bao gồm các trư ờng hợp hợp nhất chậm ở đầu xư ơ ng, loãng xư ơ ng, chậm phát triển và chứng vú to ở nam giới (xem phần 5.1 Đặc tính dư ợc lực học). Những kết quả này rất khó diễn giải trong bối cảnh các bệnh mãn tính như CML và cần phải theo dõi lâu dài.

Nhiễm độc gan

SPRYCEL có thể gây nhiễm độc gan khi đư ợc đo bằng mức tăng bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) và phosphatase kiềm [xem phần 4.8 Tác dụng phụ]. Theo dõi transaminase lúc ban đầu và hàng tháng hoặc theo chỉ định lâm sàng trong quá trình điều trị. Giảm liều, giữ lại hoặc ngừng SPRYCEL vĩnh viễn tùy theo mức độ nghiêm trọng. Khi SPRYCEL đư ợc dùng kết hợp với hóa trị liệu, đã quan sát thấy nhiễm độc gan dư ới dạng tăng transaminase và tăng bilirubin máu. Theo dõi chức năng gan khi sử dụng SPRYCEL kết hợp với hóa trị.

Suy gan

Dựa trên những phát hiện từ một nghiên cứu dư ợc động học dùng liều đơ n, bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng có thể dùng liều khởi đầu đư ợc khuyến cáo. Do những hạn chế của nghiên cứu lâm sàng này, nên thận trọng khi dùng SPRYCEL cho bệnh nhân suy gan.

Suy thận

Hiện tại không có nghiên cứu lâm sàng nào về SPRYCEL ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (nghiên cứu ở những bệnh nhân mắc CML giai đoạn mãn tính mới đư ợc chẩn đoán đã loại trừ những bệnh nhân có nồng độ creatinine huyết thanh > 3 lần giới hạn trên của mức bình thư ờng và các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân mắc CML giai đoạn mãn tính. kháng hoặc không dung nạp với liệu pháp imatinib trư ớc đó, loại trừ những bệnh nhân có nồng độ creatinine huyết thanh > 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thư ờng). Dasatinib và các chất chuyển hóa của nó đư ợc bài tiết tối thiểu qua thận. Vì sự bài tiết qua thận của dasatinib không thay đổi và các chất chuyển hóa của nó là <4%, nên dự kiến sẽ không có sự giảm độ thanh thải toàn cơ thể ở những bệnh nhân suy thận.

Sử dụng cho trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của SPRYCEL ở bệnh nhân nhi với các chỉ định khác với Ph+ CML giai đoạn mãn tính và Ph+ ALL (xem phần 5.1 Đặc tính dư ợc lý – Thử nghiệm lâm sàng) chư a đư ợc thiết lập.

Bệnh nhi khó nuốt viên thuốc

Năm bệnh nhân bị Ph+ ALL từ 2 đến 10 tuổi đã nhận đư ợc ít nhất một liều viên SPRYCEL hòa tan trong nư ớc trái cây trong Nghiên cứu CA180372. Mức phơ i nhiễm của viên nén phân tán thấp hơ n 36% so với viên nén nguyên vẹn ở bệnh nhi (xem Phần 5.2 Đặc tính dư ợc động học – Nhóm đối tư ợng đặc biệt, Bệnh nhân nhi). Do dữ liệu lâm sàng sẵn có còn hạn chế nên vẫn chư a rõ liệu việc phân tán viên SPRYCEL có làm thay đổi đáng kể độ an toàn và/hoặc hiệu quả của SPRYCEL hay không.

Sử dụng lão khoa

Không có sự khác biệt về cCCyR và MMR đư ợc quan sát giữa bệnh nhân lớn tuổi và trẻ tuổi. Trong số 2712 bệnh nhân tham gia nghiên cứu lâm sàng về SPRYCEL, 617 (23%) từ 65 tuổi trở lên và 123 (5%) từ 75 tuổi trở lên. Mặc dù đặc điểm an toàn của SPRYCEL ở nhóm ngư ời cao tuổi tư ơ ng tự như ở nhóm dân số trẻ hơ n, như ng bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên có nhiều khả năng gặp phải các phản ứng bất lợi thư ờng đư ợc báo cáo hơ n là rối loạn thèm ăn (14,5% so với 8,0%), mệt mỏi (27,4% so với 8,0%). 19,7%), tràn dịch màng phổi (46,2% so với 28,4%), ho (13,6% so với 8,4%), xuất huyết tiêu hóa dư ới (2,4% so với 0,7%) và khó thở (34,5% so với 17,7%)) và có nhiều khả năng gặp phải các tác dụng phụ đư ợc báo cáo ít gặp hơ n là chư ớng bụng (3,9% so với 2,9%), chóng mặt (7,1% so với 4,6%), tràn dịch màng ngoài tim (7,6% so với 4,9%), suy tim sung huyết (3,1% so với 0,7%) và sụt cân (7,5% so với 3,7%) và cần đư ợc theo dõi chặt chẽ. Không có sự khác biệt về hiệu quả đư ợc quan sát

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

giữa bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Tuy nhiên, trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên ở bệnh nhân mắc CML giai đoạn mãn tính, tỷ lệ đáp ứng di truyền tế bào chính (MCyR) thấp hơn ở những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên.

4,5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Thuốc có thể làm tăng nồng độ dasatinib trong huyết tương

Thuốc ức chế CYP3A4: Trong ống nghiệm, dasatinib là chất nền của CYP3A4. Việc sử dụng đồng thời SPRYCEL và các chất có khả năng ức chế CYP3A4 (ví dụ ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, sequinavir, telithromycin, lopinavir, nước ép bưởi) có thể làm tăng phơi nhiễm với dasatinib. Do đó, ở những bệnh nhân được điều trị bằng SPRYCEL, không nên sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh toàn thân. Nên lựa chọn một loại thuốc thay thế đồng thời không có hoặc có khả năng ức chế CYP3A4 tối thiểu. Nếu không thể tránh được việc sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh toàn thân, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về độc tính.

Thuốc có thể làm giảm nồng độ dasatinib trong huyết tương Thuốc gây

cảm ứng CYP3A4: Thuốc gây ra hoạt động CYP3A4 có thể làm tăng chuyển hóa và giảm nồng độ dasatinib trong huyết tương. Do đó, không nên sử dụng đồng thời các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh (ví dụ dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital hoặc Hypericum perforatum, còn được gọi là St. John's Wort) với SPRYCELi. Ở những đối tượng khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời SPRYCEL và rifampicin, một chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh, dẫn đến giảm phơi nhiễm dasatinib gấp 5 lần. Ở những bệnh nhân được chỉ định dùng rifampicin hoặc các thuốc cảm ứng CYP3A4 khác, nên sử dụng các thuốc thay thế có khả năng cảm ứng enzyme ít hơn. Cho phép sử dụng đồng thời dexamethasone, một chất gây cảm ứng CYP3A4 yếu, với dasatinib; dasatinib AUC được dự đoán sẽ giảm khoảng 25% khi sử dụng đồng thời với dexamethasone, điều này dường như không có ý nghĩa lâm sàng.

Thuốc kháng axit: Dữ liệu phi lâm sàng chứng minh rằng độ hòa tan của dasatinib phụ thuộc vào độ pH. Ở những đối tượng khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời thuốc kháng axit nhôm hydroxit/magiê hydroxit với SPRYCEL làm giảm AUC của một liều SPRYCEL duy nhất xuống 55% và Cmax xuống 58%. Tuy nhiên, khi dùng thuốc kháng axit 2 giờ trước khi dùng một liều SPRYCEL, nồng độ hoặc mức độ phơi nhiễm , không có thay đổi liên quan trong của SPRYCEL đã được quan sát thấy. Do đó, thuốc kháng axit có thể được dùng tối đa 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau SPRYCEL. Nên tránh sử dụng đồng thời SPRYCEL với thuốc kháng axit.

Thuốc đối kháng histamine-2/Thuốc ức chế bơm proton: Ức chế tiết dịch dạ dày lâu dài bằng thuốc đối kháng histamine-2 hoặc thuốc ức chế bơm proton (ví dụ famotidine và omeprazole) có khả năng làm giảm phơi nhiễm dasatinib. Trong một nghiên cứu trên 14 đối tượng khỏe mạnh, sử dụng một liều SPRYCEL 100 mg duy nhất 22 giờ sau 4 ngày, liều omeprazole 40 mg ở trạng thái ổn định đã làm giảm AUC của dasatinib xuống 43% và Cmax của dasatinib xuống 42%. Không nên sử dụng đồng thời thuốc đối kháng histamine-2 hoặc thuốc ức chế bơm proton với SPRYCEL. Trong một nghiên cứu dùng liều duy nhất ở những đối tượng khỏe mạnh, việc sử dụng famotidine 10 giờ trước một liều SPRYCEL duy nhất đã làm giảm 61% phơi nhiễm dasatinib. Nên cân nhắc việc sử dụng thuốc kháng axit (ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng SPRYCEL thay cho thuốc đối kháng histamine-2 hoặc thuốc ức chế bơm proton ở những bệnh nhân đang điều trị bằng SPRYCEL.

Các loại thuốc có thể bị thay đổi nồng độ trong huyết tương bởi dasatinib

Cơ chất của CYP3A4: Dasatinib là chất ức chế CYP3A4. Trong một nghiên cứu ở những đối tượng khỏe mạnh, một liều SPRYCEL 100 mg duy nhất đã làm tăng mức tiếp xúc với simvastatin, một chất nền CYP3A4 đã biết, lên 20%. Do đó, các cơ chất của CYP3A4 được biết là có chỉ số điều trị hẹp như alfentanil, astemizole, terfenadine, cisapride, cyclosporin, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus,

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

bepridil hoặc ergot alkaloid (ergotamine, dihydroergotamine) nên đư ợc dùng thận trọng ở bệnh nhân dùng SPRYCEL (Xem phần 5. ĐẶC TÍNH DƯ ỢC LỰC).

Dữ liệu in vitro cho thấy nguy cơ tiềm ẩn khi tư ơ ng tác với cơ chất CYP2C8, chẳng hạn như glitazone.

4.6 Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú

Thai kỳ

Mang thai loại D

Dasatinib có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Đã có báo cáo sau khi đư a thuốc ra thị trư ờng về tình trạng sẩy thai tự nhiên và các dị tật ở thai nhi và trẻ sơ sinh ở những phụ nữ dùng SPRYCEL trong thời kỳ mang thai. Trong các nghiên cứu phi lâm sàng, ở mức độ phơ i nhiễm có thể đạt đư ợc ở ngư ời dùng liều điều trị SPRYCEL gây độc nghiêm trọng cho phôi thai đã đư ợc quan sát thấy ở cả chuột và thỏ mang thai. Các dị tật (bao gồm thay đổi về xư ơ ng) và thai chết đã đư ợc quan sát thấy ở chuột đư ợc điều trị bằng dasatinib. (Xem phần 5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng: Chất gây ung thư , Đột biến gen, Suy giảm khả năng sinh sản.)

Do đó SPRYCEL không đư ợc khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ đang mang thai hoặc dự định mang thai. Phụ nữ phải đư ợc khuyên tránh mang thai trong thời gian điều trị. Nếu SPRYCEL đư ợc sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi đang dùng SPRYCEL thì bệnh nhân phải đư ợc thông báo về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Tác dụng tiềm tàng của SPRYCEL đối với tinh trùng đã đư ợc đánh giá trong một nghiên cứu bằng miệng về khả năng sinh sản và sự phát triển phôi sớm ở chuột. Dasatinib không phải là chất độc đối với hệ sinh sản ở chuột đực ở mức phơ i nhiễm liên quan đến lâm sàng (xem phần 5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng: Chất gây ung thư , Đột biến, Suy giảm khả năng sinh sản). Tuy nhiên, dữ liệu đánh giá độc tính sinh sản ở bệnh nhân nam dùng SPRYCEL còn hạn chế.

Bệnh nhân nam hoặc nữ có hoạt động tình dục có khả năng sinh con đang dùng SPRYCEL nên sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp.

Sử dụng trong thời kỳ cho con bú

Ngư ời ta chư a biết liệu SPRYCEL có đư ợc bài tiết qua sữa mẹ hay không. Phụ nữ đang dùng SPRYCEL không nên cho con bú.

4.7 Ảnh hư ởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

SPRYCEL có ảnh hư ởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân nên đư ợc thông báo rằng họ có thể gặp các phản ứng bất lợi như chóng mặt hoặc mờ mắt trong quá trình điều trị bằng dasatinib. Vì vậy, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc

4.8 Tác dụng không mong muốn

SPRYCEL như một liệu pháp tác nhân đơ n lẻ

Tổng cộng, trải nghiệm thử nghiệm lâm sàng đối với SPRYCEL đư ợc sử dụng dư ới dạng liệu pháp đơ n thuốc đại diện cho 2809 bệnh nhân, trong đó 2712 ngư ời lớn và 97 trẻ em. Trong 2712 bệnh nhân ngư ời lớn mắc một trong hai giai đoạn mãn tính, CML giai đoạn tiến triển hoặc Ph+ ALL, thời gian điều trị trung bình là 19,2 tháng (trong khoảng từ 0 đến 93,2 tháng). Trong nhóm nhỏ 97 bệnh nhi mắc CML giai đoạn mãn tính, thời gian điều trị trung bình là 51,1 tháng (trong khoảng 1,9 đến 99,6 tháng).

Phần lớn bệnh nhân đư ợc điều trị bằng SPRYCEL đều gặp phải các phản ứng bất lợi vào một thời điểm nào đó, bất kể liều lư ợng hay lịch trình. Trong tổng số 2712 đối tư ợng trư ởng thành đư ợc điều trị bằng SPRYCEL, 520 (19%) gặp phải các phản ứng bất lợi dẫn đến phải ngừng điều trị.

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Hồ sơ an toàn tổng thể của SPRYCEL ở trẻ em tư ơ ng tự như ở ngư ời lớn, ngoại trừ không có báo cáo về tràn dịch màng ngoài tim, tràn dịch màng phổi, phù phổi hoặc tăng huyết áp phổi ở trẻ em. Trong số 97 bệnh nhi mắc CML giai đoạn mãn tính, 1 (1%) gặp phải các phản ứng bất lợi dẫn đến phải ngừng điều trị.

Các phản ứng bất lợi sau đây, ngoại trừ những bất thư ờng trong xét nghiệm, đã đư ợc báo cáo ở những bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng trong đó SPRYCEL đư ợc dùng dư ới dạng liệu pháp đơ n độc. Những phản ứng này đư ợc trình bày theo loại cơ quan trong hệ thống và theo tần suất. Tần suất đư ợc xác định là: rất thư ờng gặp (≥ 1/10); thư ờng gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); không phổ biến (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm (> 1/10.000 đến < 1/1.000). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn đư ợc trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

điều tra

Chung: cân nặng giảm, cân nặng tăng

Ít gặp: tăng creatine phosphokinase trong máu, tăng gamma-glutamyltransferase

Rối loạn tim

Thư ờng gặp: suy tim sung huyết/rối loạn chức năng tim , tràn dịch màng ngoài tim, rối loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim nhanh), đánh trống ngực

Không phổ biến: Điện tâm đồ QT kéo dài, nhồi máu cơ tim (bao gồm tử vong), viêm màng ngoài tim, rối loạn nhịp thất (bao gồm nhịp nhanh thất), đau thắt ngực, tim to, điện tâm đồ có sóng T bất thư ờng, tăng troponin

Hiếm: bệnh tâm phế, viêm cơ tim, hội chứng mạch vành cấp, ngừng tim, PR kéo dài trên điện tâm đồ, bệnh động mạch vành, viêm màng phổi màng ngoài tim

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết

Rất thư ờng gặp: suy tủy (bao gồm thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu)

Thư ờng gặp: sốt giảm bạch cầu

Ít gặp: hạch to, giảm bạch cầu lympho

Hiếm: hồng cầu nguyên chất

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thư ờng gặp: nhức đầu

Chung: bệnh thần kinh (bao gồm bệnh thần kinh ngoại biên), chóng mặt, rối loạn vị giác, buồn ngủ

Không phổ biến: Chảy máu thần kinh trung ư ơ ng, ngất, run, mất trí nhớ, rối loạn thăng bằng

Hiếm: tai biến mạch máu não, cơ n thiếu máu cục bộ thoáng qua, co giật, viêm dây thần kinh thị giác, lần thứ VII liệt thần kinh, mất trí nhớ, mất điều hòa

Rối loạn mắt

Chung: rối loạn thị giác, (bao gồm rối loạn thị giác, mờ mắt và giảm thị lực) khô mắt

Không phổ biến: viêm kết mạc, suy giảm thị lực, sợ ánh sáng, chảy nư ớc mắt tăng

Rối loạn tai và mê cung

Thư ờng gặp: ù tai

Ít gặp: chóng mặt, giảm thính lực

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Rất thư ờng gặp: tràn dịch màng phổi, khó thở

Chung: phù phổi, thâm nhiễm phổi, viêm phổi, tăng áp phổi, ho

Không phổ biến: co thắt phế quản, hen suyễn, khó phát âm, tăng huyết áp động mạch phổi

Hiếm: hội chứng suy hô hấp cấp tính, thuyên tắc phổi

Rối loạn tiêu hóa

Rất thư ờng gặp: tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng

Chung: viêm đại tràng (bao gồm viêm đại tràng giảm bạch cầu), viêm dạ dày, khó tiêu, táo bón, chư ớng bụng, rối loạn mô mềm ở miệng, xuất huyết tiêu hóa, viêm niêm mạc (bao gồm viêm niêm mạc/viêm miệng)

Không phổ biến: viêm tụy, loét đư ờng tiêu hóa trên, viêm thực quản, cổ trư ớng, nứt hậu môn, khó nuốt, bệnh trào ngư ợc dạ dày-thực quản

Hiếm: bệnh dạ dày ruột mất protein, tắc ruột, viêm tụy cấp, rò hậu môn

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Rối loạn thận và tiết niệu
Ít gặp: suy thận, tiểu nhiều lần, protein niệu
Hiếm: suy thận
Rối loạn da và mô dư ới da
Rất thư ờng gặp: phát ban da
Chung: ngứa, rụng tóc, viêm da (kể cả chàm), mụn trứng cá, khô da, mày đay, tăng tiết mồ hôi
Không phổ biến: bệnh da tăng bạch cầu trung tính, nhạy cảm ánh sáng, rối loạn sắc tố, viêm mô mỡ, loét da, tình trạng bọng nư ớc, rối loạn móng tay, hội chứng rối loạn cảm giác ban đỏ lòng bàn tay-bàn chân, rối loạn tóc
Hiếm gặp: viêm mạch hủy bạch cầu, xơ hóa da
Rối loạn cơ xư ơ ng và mô liên kết
Rất thư ờng gặp: đau cơ xư ơ ng khớp
Thư ờng gặp: yếu cơ , đau khớp, đau cơ , cứng cơ xư ơ ng, co thắt cơ
Không phổ biến: tiêu cơ vân, viêm gân, viêm cơ , hoại tử xư ơ ng, viêm khớp
Hiếm gặp: sự kết hợp chậm lại , chậm phát triển
Rối loạn chuyển hóa và dinh dư ỡng
Thư ờng gặp: rối loạn thèm ăn , tăng axit uric máu
Ít gặp: giảm albumin máu, mất nư ớc, tăng cholesterol máu, hội chứng ly giải khối u
Hiếm: đái tháo đư ờng
Nhiễm trùng và nhiễm độc
Rất thư ờng gặp: nhiễm trùng (bao gồm vi khuẩn, virus, nấm, không xác định)
Thư ờng gặp: viêm phổi (bao gồm vi khuẩn, virus và nấm), đư ờng hô hấp trên nhiễm trùng/viêm, nhiễm virus herpes, nhiễm trùng viêm ruột, nhiễm trùng huyết (bao gồm cả những báo cáo hiếm gặp về kết cục gây tử vong)
Chấn thư ơ ng, ngộ độc và các biến chứng của thủ thuật
Thư ờng gặp: nhiễm trùng
Rối loạn mạch máu
Rất thư ờng gặp: xuất huyết
Thư ờng gặp: tăng huyết áp, đỏ bừng mặt
Ít gặp: hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch huyết khối
Hiếm: liveo reticularis, huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc
Rất thư ờng gặp: phù ngoại biên , mặt phù nề , mệt mỏi, sốt
Thư ờng gặp: suy như ợc, đau đớn, phù nề toàn thân , đau ngực, ớn lạnh
Không phổ biến: khó chịu, không dung nạp nhiệt độ, phù nông khác
Hiếm gặp: rối loạn dáng đi
Rối loạn hệ thống miễn dịch
Không phổ biến: quá mẫn (bao gồm ban đỏ nút)
Hiếm: sốc phản vệ
Rối loạn nội tiết
Ít gặp: suy giáp
Hiếm: cư ờng giáp, viêm tuyến giáp
Rối loạn gan mật
Ít gặp: viêm gan, viêm túi mật, ứ mật
Rối loạn hệ sinh sản và vú
Ít gặp: chứng vú to ở nam giới, rối loạn kinh nguyệt
Tình trạng mang thai, peurperium và chu sinh
Hiếm: sự phá thai
Rối loạn tâm thần
Thư ờng gặp: trầm cảm, mất ngủ
Ít gặp: a. lo lắng, trạng thái lú lẫn, ảnh hư ởng đến khả năng chịu đựng, ham muốn tình dục giảm
Bao gồm giảm cảm giác thèm ăn, no sớm, tăng cảm giác thèm ăn.

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

b. Bao gồm xuất huyết hệ thần kinh trung ư ơ ng, xuất huyết não, xuất huyết não, xuất huyết ngoài màng cứng, xuất huyết nội sọ, đột quỵ xuất huyết, xuất huyết dư ới nhện, xuất huyết dư ới màng cứng và xuất huyết dư ới màng cứng.

c. Bao gồm tăng natriuretic peptide não, rối loạn chức năng tâm thất, rối loạn chức năng tâm thất trái, tâm thất phải rối loạn chức năng, suy tim, suy tim cấp tính, suy tim mãn tính, suy tim sung huyết, bệnh cơ tim, bệnh cơ tim sung huyết, rối loạn chức năng tâm trư ơ ng, phân suất tống máu giảm, suy thất, suy thất trái, suy thất phải và giảm vận động thất phải.

d. Loại trừ xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết thần kinh trung ư ơ ng; những ADR này đư ợc báo cáo lần lư ợt theo nhóm cơ quan của hệ thống rối loạn tiêu hóa và nhóm cơ quan của hệ thống rối loạn hệ thần kinh.

đ. Bao gồm phát ban do thuốc, ban đỏ, ban đỏ đa dạng, hồng ban, phát ban bong tróc, ban đỏ toàn thân, phát ban ở bộ phận sinh dục, phát ban do nhiệt, milia, miliaria, bệnh vẩy nến mụn mủ, phát ban, phát ban ban đỏ, phát ban nang, phát ban toàn thân, phát ban dát, phát ban dát sần, phát ban sần, phát ban ngứa, phát ban mụn mủ, phát ban mụn nư ớc, bong tróc da, kích ứng da, phát ban da độc hại, nổi mề đay và phát ban mạch máu.

f. Chỉ đư ợc báo cáo trong các nghiên cứu nhi khoa. Tần suất đư ợc báo cáo là phổ biến trong các nghiên cứu nhi khoa so với hiếm gặp trong đơ n trị liệu tổng thể dân số.

g. Bao gồm phù do trọng lực, phù cục bộ, phù ngoại biên.

h. bao gồm phù kết mạc, phù mắt, sư ng mắt, phù mí mắt, phù mặt, phù môi, phù hoàng điểm, phù miệng, phù ổ mắt, phù quanh ổ mắt, sư ng mặt.

Tôi. Bao gồm tình trạng quá tải dịch, ứ dịch, phù đư ờng tiêu hóa, phù toàn thân, sư ng ngoại biên (chỉ đư ợc báo cáo trong các nghiên cứu nhi khoa), phù nề, phù do bệnh tim, tràn dịch quanh thận, phù sau thủ thuật, phù nội tạng.

j. bao gồm sư ng bộ phận sinh dục, phù vết mổ, phù bộ phận sinh dục, phù dư ơ ng vật, sư ng dư ơ ng vật, phù bìu, sư ng da, sư ng tinh hoàn, sư ng âm hộ.

k. Chỉ đư ợc báo cáo trong các nghiên cứu nhi khoa

SPRYCEL kết hợp với hóa trị

Bệnh nhân nhi có Ph+ ALL

Trong nghiên cứu CA180-372, 82 bệnh nhi đã dùng SPRYCEL kết hợp với hóa trị liệu theo chế độ dùng thuốc liên tục. Thời gian điều trị trung bình là 23,6 tháng (từ 2,4 đến 27,1 tháng). Trong số 82 bệnh nhi Ph+ ALL, 2 (2,4%) gặp phải phản ứng bất lợi dẫn đến phải ngừng điều trị. Các phản ứng bất lợi đư ợc báo cáo trong Nghiên cứu CA180372 với tần suất ≥10% đư ợc trình bày trong Bảng 7:

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Bảng 5 Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở ≥10% bệnh nhân nhi có Ph+ ALL được điều trị bằng SPRYCEL kết hợp với hóa trị CA180372 (N=82)

	Phần trăm (%) bệnh nhân	
Phản ứng bất lợi	Tất cả các lớp	Lớp ¾
Giảm bạch cầu do sốt	23	23
Buồn nôn	21	4
Nôn mửa	18	4
Bệnh tiêu chảy	12	4
Đau bụng	13	4
Sốt	12	6
Mệt mỏi	11	0
Phát ban	11	0
Đau đầu	11	5

Kinh nghiệm hậu tiếp thị

Các phản ứng bất lợi bổ sung sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng SPRYCEL sau khi được phê duyệt. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có quy mô không chắc chắn nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất của chúng một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với thuốc. phơi bày.

Nhiễm trùng và nhiễm độc:	tái kích hoạt viêm gan B
Rối loạn tim:	rung nhĩ/rung nhĩ
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:	bệnh phổi kẽ, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng phổi
Rối loạn da và mô dưới da:	hội chứng Stevens-Johnsonb
Rối loạn thận và tiết niệu	Hội chứng thận hư
Rối loạn mạch máu	Bệnh vi mạch huyết khối (TMA)
Rối loạn gan mật	nhiễm độc gan

[Một]. Thường được báo cáo ở bệnh nhân cao tuổi hoặc ở những bệnh nhân có các yếu tố gây nhiễu bao gồm rối loạn tim hoặc tim mạch tiềm ẩn hoặc đồng thời hoặc các bệnh lý đi kèm đáng kể khác (ví dụ: nhiễm trùng/nhiễm trùng nặng, rối loạn điện giải).

b. Trong bối cảnh hậu mãi, các trường hợp riêng lẻ mắc hội chứng Stevens-Johnson đã được báo cáo. Không thể xác định liệu các phản ứng bất lợi ở da và niêm mạc này có liên quan trực tiếp đến SPRYCEL hay liên quan đến các thuốc dùng đồng thời hay không.

Phòng thí nghiệm bất thường

Huyết học và Hóa sinh ở bệnh nhân CML giai đoạn mãn tính mới được chẩn đoán

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Tần suất so sánh của các bất thư ờng xét nghiệm độ 3 và 4 ở những bệnh nhân mắc CML giai đoạn mãn tính mới đư ợc chẩn đoán đư ợc trình bày trong Bảng 6. Không có trư ờng hợp ngừng điều trị SPRYCEL do các thông số xét nghiệm sinh hóa.

Bảng 6: Những bất thư ờng trong xét nghiệm cấp 3/4 của CTC trong nghiên cứu pha III trên bệnh nhân mắc bệnh CML giai đoạn mãn tính mới đư ợc chẩn đoán

	SPRYCEL n= 258	imatinib n= 258
	Phần trăm (%) bệnh nhân	
Thông số huyết học		
Giảm bạch cầu	29	24
Giảm tiểu cầu	22	14
Thiếu máu	13	9
Thông số sinh hóa		
Hạ phosphat máu	7	31
Hạ kali máu	0	3
Tăng canxi máu	4	3
SGPT (ALT) tăng cao	< 1	2
SGOT (AST) tăng cao	< 1	1
Tăng Bilirubin	1	0
Creatinine CTC: giảm	1	1

bạch cầu trung tính (Cấp 3 ≥ 0,5 – < 1,0 × 109 /l, Cấp 4 < 0,5 × 109 /l); giảm tiểu cầu (Độ 3 ≥ 25 – < 50 × 109/l, Độ 4 < 25 × 109/l); thiếu máu (hemoglobin độ 3 ≥ 65 – < 80 g/l, độ 4 < 65 g/l); creatinine tăng cao (Cấp độ 3 > 3 – 6 × giới hạn trên của mức bình thư ờng (ULN), Cấp độ 4 > 6 × ULN); tăng bilirubin (Cấp 3 > 3 – 10 × ULN, Cấp 4 > 10 × ULN); tăng SGOT hoặc SGPT (Cấp 3 > 5 – 20 × ULN, Cấp 4 > 20 × ULN); hạ canxi máu (Độ 3 < 7,0 – 6,0 mg/dl, Độ 4 < 6,0 mg/dl); hạ phosphat máu (Cấp độ 3 < 2,0 – 1,0 mg/dl, Cấp độ 4 < 1,0 mg/dl); hạ kali máu (Cấp độ 3 < 3,0 – 2,5 mmol/l, Cấp độ 4 < 2,5 mmol/l).

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Huyết học và Hóa sinh ở bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp với liệu pháp imatinib trư ớc đó

Bảng 8 cho thấy các phát hiện trong phòng thí nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân CML trư ởng thành bị kháng hoặc không dung nạp imatinib sau 24 tháng theo dõi.

Bảng 8: CTC Lớp 3/4 Những bất thư ờng trong phòng thí nghiệm trong các nghiên cứu ở bệnh nhân mắc CML Kháng hoặc không dung nạp với liệu pháp Imatinib trư ớc đó

	Mãn tính giai đoạnb (n=165)	tăng tốc Giai đoạn (n=157)	Vụ nổ tủy Giai đoạn (n=74)	bạch huyết Vụ nổ Phasec (n=33)	Ph+ ALLc (n=135)
	Phần trăm (%) bệnh nhân				
Thông số huyết học*					
Giảm bạch cầu trung tính	35	58	77	79	75
Giảm tiểu cầu	23	63	78	85	71
Thiếu máu	13	47	74	52	42
Thông số hóa sinh					
Giảm phosphat máu	10	13	12	18	21
Hạ kali máu	2	7	11	15	16
Hạ canxi máu	<1	4	9	12	9
SGPT tăng cao (ALT)	0	2	5	3	7
SGOT tăng cao (AST)	<1	0	4		4
Bilirubin tăng cao	<1			3	2
Creatinine tăng cao	0	1 2	3 8	6 0	0

a Kết quả nghiên cứu tối ư u hóa liều giai đoạn III đư ợc báo cáo sau 2 năm theo dõi nghiên cứu b Nghiên cứu CA 180-034 cho kết quả ở liều khởi đầu đư ợc khuyến nghị là 100 mg một lần mỗi ngày c Nghiên cứu CA 180-035 cho kết quả ở liều khởi đầu đư ợc khuyến nghị là 140 mg một lần mỗi ngày Cấp độ CTC: giảm bạch cầu (Cấp 3 ≥0,5–<1,0 × 109/L, Cấp 4 <0,5 × 109/L); giảm tiểu cầu (Cấp độ 3 ≥25–<50 × 109/L, Cấp độ 4 <25 × 109/L); thiếu máu (hemoglobin độ 3 ≥65–<80 g/L, độ 4 <65 g/L); creatinine tăng cao (Cấp 3 >3–6 × giới hạn trên của mức bình thư ờng (ULN), Cấp 4 >6 × ULN); tăng bilirubin (Cấp 3 >3–10 × ULN, Cấp 4 >10 × ULN); tăng SGOT hoặc SGPT (Cấp 3 >5–20 × ULN, Cấp 4 >20 × ULN); hạ canxi máu (Cấp độ 3 <7,0–6,0mg/dL, Cấp độ 4 <6,0mg/dL); hạ phosphat máu (Cấp độ 3 <2,0–1,0mg/dL, Cấp độ 4 <1,0mg/dL; hạ kali máu (Cấp độ 3 <3,0-2,5 mmol/L, Cấp độ 4 <2,5 mmol/L).

Suy tủy thư ờng đư ợc báo cáo ở tất cả các nhóm bệnh nhân. Trong bệnh CML giai đoạn mãn tính mới đư ợc chẩn đoán, tình trạng ức chế tủy đư ợc báo cáo ít gặp hơ n so với những bệnh nhân CML giai đoạn mãn tính kháng hoặc không dung nạp với liệu pháp imatinib trư ớc đó. Tần suất giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu độ 3 hoặc 4 cao hơ n ở những bệnh nhân mắc CML hoặc Ph+ ALL tiến triển so với CML giai đoạn mãn tính.

Ở những bệnh nhân bị ức chế tủy độ 3 hoặc 4, sự phục hồi thư ờng xảy ra sau khi ngừng hoặc giảm liều; ngừng điều trị vĩnh viễn xảy ra ở 2% bệnh nhân CML giai đoạn mãn tính mới đư ợc chẩn đoán trong nghiên cứu Giai đoạn III và ở 5% bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp với liệu pháp imatinib trư ớc đó trong nghiên cứu Giai đoạn III.

Tăng transaminase hoặc bilirubin độ 3 hoặc 4 và hạ canxi máu, hạ kali máu và giảm phosphat máu độ 3 hoặc 4 đã đư ợc báo cáo trong tất cả các giai đoạn của CML như ng đư ợc báo cáo với tần suất tăng lên ở những bệnh nhân mắc giai đoạn nổ tủy hoặc bạch huyết CML và Ph+ ALL. Sự tăng transaminase hoặc bilirubin thư ờng đư ợc kiểm soát bằng cách giảm liều hoặc ngừng thuốc. Nhìn chung, nồng độ canxi giảm không liên quan đến các triệu chứng lâm sàng. Bệnh nhân bị hạ canxi máu độ 3 hoặc 4 thư ờng hồi phục khi bổ sung canxi bằng đư ờng uống.

Trong các nghiên cứu CML ở trẻ em, tỷ lệ các bất thư ờng trong xét nghiệm phù hợp với dữ liệu đã biết về các thông số xét nghiệm ở ngư ời lớn. Trong các nghiên cứu ALL ở trẻ em, tỷ lệ các bất thư ờng trong xét nghiệm phù hợp với đặc tính an toàn đã biết ở ngư ời lớn, trong bối cảnh bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu cấp tính đang đư ợc điều trị bằng hóa trị cơ bản.

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo mọi phản ứng bất lợi nghi ngờ https://pophealth.my.site.com/carmreportnz/s/

4.9 Quá liều

Kinh nghiệm về quá liều SPRYCEL trong các nghiên cứu lâm sàng chỉ giới hạn ở những trường hợp cá biệt. Trường hợp quá liều cao nhất 280mg mỗi ngày trong một tuần được báo cáo ở 2 bệnh nhân và cả hai đều bị giảm đáng kể số lượng tiểu cầu. Vì SPRYCEL có liên quan đến tình trạng ức chế tủy nghiêm trọng, nên những bệnh nhân dùng nhiều hơn liều lượng khuyến cáo nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng ức chế tủy và được điều trị hỗ trợ thích hợp.

5 ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư , thuốc ức chế protein kinase, mã ATC: L01XE06.

Cơ chế hoạt động

Dasatinib ức chế hoạt động của kinase BCR-ABL và kinase họ SRC ở nồng độ nanomol hoặc dưới nanomole thấp. Dasatinib cũng ức chế một số kinase khác bao gồm c-KIT, thụ thể EPHA2 và thụ thể PDGFβ. Không giống như imatinib, nó không chỉ liên kết với dạng không hoạt động mà còn liên kết với cấu hình hoạt động của kinase BCR-ABL. Điều này cho thấy xu hướng kháng thuốc mắc phải giảm đi do sự xuất hiện của các đột biến thúc đẩy việc áp dụng cấu hình hoạt động của kinase.

Dasatinib đã được chứng minh là có tác dụng ức chế sự tồn tại/tăng sinh của các dòng tế bào bạch cầu ở người trong ống nghiệm và ức chế sự phát triển của các mô ghép dị chủng CML (bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính) ở chuột SCID, trong cả mô hình bệnh nhạy cảm với imatinib và mô hình kháng thuốc. Hoạt tính chống bệnh bạch cầu đã được quan sát thấy ở chuột được điều trị bằng dasatinib trong mô hình CML có liên quan đến CNS. Các nghiên cứu phi lâm sàng cho thấy dasatinib có thể khắc phục tình trạng kháng imatinib do tính độc lập của BCR-ABL, hầu hết các đột biến miền kinase BCR-ABL, kích hoạt các con đường truyền tín hiệu thay thế liên quan đến kinase họ SRC (LYN và FYN) và P-glycoprotein (protein kháng đa thuốc 1)) biểu hiện quá mức.

Trong thử nghiệm giai đoạn III trên bệnh nhân trưởng thành mắc CML giai đoạn mãn tính mới được chẩn đoán, trình tự BCR-ABL đã được thực hiện trên các mẫu máu của những bệnh nhân đã ngừng điều trị bằng dasatinib hoặc imatinib. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng dasatinib, các đột biến được phát hiện là T315I, F317I/L và V299L. Dasatinib dường như không có tác dụng chống lại đột biến T315I dựa trên dữ liệu in vitro .

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Bệnh nhi

CML giai đoạn mãn tính

Hiệu quả của SPRYCEL ở bệnh nhân nhi được đánh giá trong hai nghiên cứu nhi khoa, trong đó 97 bệnh nhân mắc CML giai đoạn mãn tính đã nhận được viên SPRYCEL. Trong số 97 bệnh nhân mắc CML giai đoạn mãn tính được điều trị trong hai nghiên cứu nhi khoa, một thử nghiệm nhãn mở, không ngẫu nhiên về khoảng liều (NCT00306202) và một thử nghiệm một cánh tay, không ngẫu nhiên, nhãn mở (NCT00777036), 51 bệnh nhân (riêng từ thử nghiệm một cánh tay) có CML giai đoạn mãn tính mới được chẩn đoán và 46 bệnh nhân (17 bệnh nhân từ thử nghiệm thay đổi liều lượng; 29 bệnh nhân từ thử nghiệm một cánh tay) kháng hoặc không dung nạp với phương pháp điều trị trước đó bằng imatinib. Chín mươi mốt trong số 97 bệnh nhi được điều trị bằng viên SPRYCEL 60 mg/m2 một lần mỗi ngày (liều tối đa 100 mg một lần mỗi ngày đối với bệnh nhân có BSA cao). Bệnh nhân được điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

Các đặc điểm nhân khẩu học cơ bản của 46 bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp imatinib là: tuổi trung bình 13,5 tuổi (từ 2 đến 20 tuổi), 78,3% người da trắng, 15,2% người châu Á, 4,4% người da đen, 2,2% thuộc nhóm khác và 52%

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

nữ giới. Đặc điểm cơ bản của 51 bệnh nhân mới đư ợc chẩn đoán là: tuổi trung bình 12,8 tuổi (từ 1,9 đến 17,8 tuổi), 60,8% ngư ời da trắng, 31,4% ngư ời châu Á, 5,9% ngư ời da đen, 2% ngư ời thuộc nhóm khác và 49% là nữ.

Thời gian theo dõi trung bình lần lư ợt là 5,2 năm (khoảng 0,5 đến 9,3 năm) đối với bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp imatinib và 4,5 năm (khoảng 1,3 đến 6,4 năm) đối với những bệnh nhân mới đư ợc chẩn đoán. Kết quả về hiệu quả của hai nghiên cứu nhi khoa đư ợc tóm tắt trong Bảng 14.

Bảng 14 cho thấy xu hư ớng phản hồi đối với CCyR, MCyR và MMR ngày càng tăng theo thời gian (3 tháng đến 24 tháng). Xu hư ớng đáp ứng ngày càng tăng đối với cả ba điểm cuối đư ợc thấy ở cả bệnh nhân mới đư ợc chẩn đoán và bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp imatinib.

Bảng 6 Hiệu quả của SPRYCEL ở bệnh nhân nhi có đáp ứng tích lũy CP-CML trên
Thời gian theo thời gian theo dõi tối thiểu

	3 tháng	6 tháng	12 tháng	24 tháng
CCyR (KTC 95%)				
Mới đư ợc chẩn đoán (N=51)a	43,1% (29,3, 57,8)	66,7% (52,1, 79,2)	96,1% (86,5, 99,5)	96,1% (86,5, 99,5)
Imatinib trư ớc đó (N=46)b	45,7% (30,9, 61,0)	71,7% (56,5, 84,0)	78,3% (63,6, 89,1)	82,6% (68,6, 92,2)
MCyR (KTC 95%)				
Mới đư ợc chẩn đoán (N = 51) một	60,8% (46,1, 74,2)	90,2% (78,6, 96,7)	98,0% (89,6, 100)	98,0% (89,6, 100)
Imatinib trư ớc đó (N = 46)b	60,9% (45,4, 74,9)	82,6% (68,6, 92,2)	89,1% (76,4, 96,4)	89,1% (76,4, 96,4)
MMR (KTC 95%)				
Mới đư ợc chẩn đoán (N = 51) một	7,8% (2.2, 18.9)	31,4% (19.1, 45.9)	56,9% (42,2, 70,7)	74,5% (60,4, 85,7)
Imatinib trư ớc đó (N = 46)b	15,2% (6.3, 28.9)	26,1% (14.3, 41.1)	39,1% (25.1, 54.6)	52,2% (36,9, 67,1)

a Bệnh nhân từ nghiên cứu nhi khoa về CP-CML mới đư ợc chẩn đoán đang dùng dạng viên nén uống
b Bệnh nhân từ các nghiên cứu nhi khoa về CP-CML kháng hoặc không dung nạp imatinib đư ợc dùng dạng viên nén uống

Với thời gian theo dõi trung bình là 4,5 năm ở những bệnh nhân mới đư ợc chẩn đoán, không thể ư ớc tính đư ợc thời gian trung bình của CCyR, MCyR, MMR vì hơ n một nửa số bệnh nhân đáp ứng đã không tiến triển bệnh tại thời điểm cắt dữ liệu. Phạm vi thời gian phản hồi là (2,5+ đến 66,5+ tháng đối với CCyR), (1,4+66,5+ tháng đối với MCyR) và (5,4+ đến 72,5+ tháng đối với các đối tư ợng đạt đư ợc MMR theo tháng

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

24 và 0,03+ đến 72,5+ tháng đối với các đối tượng đạt được MMR bất cứ lúc nào), trong đó '+' biểu thị quan sát bị kiểm duyệt.

Với thời gian theo dõi trung bình là 5,2 năm ở những bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp imatinib, không thể ước tính thời gian trung bình của CCyR, MCyR và MMR vì hơn một nửa số bệnh nhân đáp ứng không tiến triển bệnh tại thời điểm cắt dữ liệu. . Phạm vi thời gian phản hồi là (2,4 đến 86,9+ tháng đối với CCyR), (2,4 đến 86,9+ tháng đối với MCyR) và (2,6+ đến 73,6+ tháng đối với MMR), trong đó '+' biểu thị quan sát đã được kiểm duyệt.

Thời gian trung bình để có phản ứng với MCyR là 2,9 tháng (KTC 95%: 2,8 tháng, 3,5 tháng) ở những bệnh nhân CP-CML kháng/không dung nạp imatinib gộp lại. Thời gian trung bình để có đáp ứng với CCyR là 3,3 tháng (KTC 95%: 2,8 tháng, 4,7 tháng) ở những bệnh nhân CP-CML kháng/không dung nạp imatinib gộp. Thời gian trung bình để có đáp ứng đối với MMR là 8,3 tháng (KTC 95%: 5,0 tháng, 11,8 tháng) ở những bệnh nhân CP-CML kháng imatinib gộp lại.

Thời gian trung bình để đáp ứng MCyR là 3,0 tháng (KTC 95%: 2,8 tháng, 4,3 tháng) ở những bệnh nhân CP-CML mới được chẩn đoán chưa từng điều trị. Thời gian trung bình để đáp ứng CCyR là 5,5 tháng (KTC 95%: 3,0 tháng, 5,7 tháng) ở những bệnh nhân CP-CML mới được chẩn đoán chưa từng điều trị.
Thời gian trung bình để có đáp ứng với MMR là 8,9 tháng (KTC 95%: 6,2 tháng, 11,7 tháng) ở những bệnh nhân CP-CML mới được chẩn đoán chưa từng điều trị.

Trong nghiên cứu nhi khoa Giai đoạn II, 1 bệnh nhân mới được chẩn đoán và 2 bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp imatinib đã tiến triển sang CML giai đoạn bùng nổ.

Ph+ TẤT CẢ

Hiệu quả của SPRYCEL kết hợp với hóa trị liệu đã được đánh giá trong một đoàn hệ duy nhất của Nghiên cứu CA180372 (NCT01460160), một nghiên cứu đa trung tâm trên bệnh nhân nhi có tiền thân tế bào B Ph+ ALL mới được chẩn đoán. 82 bệnh nhân đã nhận được viên SPRYCEL với liều hàng ngày 60 mg/m2 trong tối đa 24 tháng, kết hợp với hóa trị. Phác đồ hóa trị xương sống là phác đồ hóa trị liệu đa tác nhân AIEOP-BFM ALL 2000.

Bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 10,4 tuổi (từ 2,6 đến 17,9 tuổi) và bao gồm 21 bệnh nhân (25,6%) từ 2 đến 6 tuổi, 27 bệnh nhân (32,9%) từ 7 đến 12 tuổi và 34 bệnh nhân (41,5%) 13 đến 17 tuổi. 80% bệnh nhân là người da trắng và 55% là nam giới. Ba mươi hai bệnh nhân (41%) có số lượng bạch cầu (WBC) ≥50.000/mcL khi chẩn đoán và 17 bệnh nhân (20,7%) có bệnh ngoài tủy.

Hiệu quả được thiết lập trên cơ sở khả năng sống sót không có sự kiện trong 3 năm (EFS), được định nghĩa là thời gian từ khi bắt đầu SPRYCEL đến khi không có phản ứng hoàn toàn ở cuối khối nguy cơ cao thứ ba, tái phát, bệnh ác tính thứ phát hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Tỷ lệ EFS trong 3 năm đối với bệnh nhân trong Nghiên cứu CA180372 là 65,1% (KTC 95%: 53,6, 74,4). Khi kết thúc điều trị tấn công, 72 bệnh nhân (87,8%) có tủy xương với <5% nguyên bào lympho và 77 bệnh nhân (93,9%) đạt được điều này khi kết thúc quá trình củng cố.

Tỷ lệ âm tính của bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) được đánh giá bằng sự sắp xếp lại Ig/TCR là 74,4% vào cuối quá trình củng cố ở tất cả các bệnh nhân được điều trị. Khi tỷ lệ này dựa trên 70 bệnh nhân có đánh giá Ig/TCR có thể đánh giá được thì ước tính là 87,1%.

5.2 Đặc tính dược động học

Dược động học của SPRYCEL (dasatinib) được đánh giá ở 235 đối tượng khỏe mạnh và 84 bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu.

Hấp thụ

Dasatinib được hấp thu nhanh chóng ở bệnh nhân sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của dasatinib chưa được xác định. Nồng độ đỉnh đạt được trong khoảng từ 0,5 đến 6 giờ.

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Sau khi uống, mức tăng phơ i nhiễm trung bình (AUCτ) xấp xỉ tỷ lệ với mức tăng liều trong khoảng liều từ 15 mg đến 240 mg mỗi ngày.

Dữ liệu từ một nghiên cứu trên các đối tư ợng khỏe mạnh dùng một liều dasatinib 100 mg duy nhất 30 phút sau khi ăn một bữa ăn nhiều chất béo cho thấy AUC trung bình của dasatinib tăng 14%. Tiêu thụ một bữa ăn ít chất béo 30 phút trư ớc khi dùng dasatinib dẫn đến tăng 21% AUC trung bình của dasatinib. Các tác động của thực phẩm quan sát đư ợc dư ờng như không có ý nghĩa lâm sàng. Mức độ biến thiên phơ i nhiễm Dasatinib cao hơ n trong điều kiện lúc đói (47% CV) so với điều kiện bữa ăn ít chất béo (39% CV) và bữa ăn nhiều chất béo (32% CV).

Dựa trên phân tích dư ợc động học trên quần thể bệnh nhân, sự thay đổi về nồng độ dasatinib đư ợc ư ớc tính chủ yếu là do sự thay đổi về sinh khả dụng giữa các trư ờng hợp (44% CV) và ở mức độ thấp hơ n là do sự thay đổi giữa các cá nhân về sinh khả dụng và sự thay đổi về độ thanh thải giữa các cá nhân (tư ơ ng ứng là 30% và 32% CV). Sự thay đổi ngẫu nhiên về mức độ phơ i nhiễm giữa các lần đư ợc cho là sẽ không ảnh hư ởng đến mức độ phơ i nhiễm và hiệu quả tích lũy.

Phân bổ

Ở bệnh nhân, SPRYCEL có thể tích phân bố biểu kiến lớn (2505 L) cho thấy thuốc đư ợc phân bố rộng rãi vào khoang ngoại mạch.

Sự trao đổi chất

Dasatinib đư ợc chuyển hóa rộng rãi ở ngư ời. Trong một nghiên cứu trên 8 đối tư ợng khỏe mạnh dùng 100mg dasatinib có gắn nhãn [14C], dasatinib không thay đổi chiếm 29% hoạt tính phóng xạ lư u hành trong huyết tư ơ ng. Nồng độ trong huyết tư ơ ng và hoạt tính in vitro đo đư ợc cho thấy các chất chuyển hóa của dasatinib khó có thể đóng vai trò chính trong dư ợc lý học đư ợc quan sát của thuốc. Thời gian bán hủy cuối cùng trung bình tổng thể của dasatinib là khoảng 5-6 giờ. CYP3A4 là enzyme chính chịu trách nhiệm chuyển hóa dasatinib.

Loại bỏ

Sự thải trừ chủ yếu qua phân, chủ yếu ở dạng chất chuyển hóa. Sau khi uống một liều dasatinib có gắn nhãn [14C], khoảng 89% liều dùng đư ợc thải trừ trong vòng 10 ngày, với 4% và 85% hoạt tính phóng xạ đư ợc sử dụng đư ợc tìm thấy trong nư ớc tiểu và phân tư ơ ng ứng. Dasatinib không biến đổi chiếm lần lư ợt 0,1% và 19% liều dùng trong nư ớc tiểu và phân, phần còn lại của liều là chất chuyển hóa.

Quần thể đặc biệt

Tuổi và giới tính

Các phân tích dư ợc động học của dữ liệu nhân khẩu học chỉ ra rằng không có tác động liên quan đến lâm sàng của tuổi tác và giới tính đối với dư ợc động học của SPRYCEL.

Suy thận

Không có nghiên cứu lâm sàng về SPRYCEL ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Dư ới 4% dasatinib và các chất chuyển hóa của nó đư ợc bài tiết qua thận (xem phần 4.2 Liều lư ợng và cách dùng cũng như 4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Suy gan

Tác động của suy gan lên dư ợc động học liều đơ n của dasatinib đư ợc đánh giá ở 8 đối tư ợng suy gan vừa phải dùng liều 50 mg và 5 đối tư ợng suy gan nặng dùng liều 20 mg so với các đối tư ợng khỏe mạnh tư ơ ng ứng nhận liều 70 mg. liều mg dasatinib. Cmax và AUC trung bình của dasatinib đư ợc điều chỉnh ở liều 70 mg đã giảm lần lư ợt là 47% và 8% ở những đối tư ợng bị suy gan trung bình so với những đối tư ợng có chức năng gan bình thư ờng. Ở những đối tư ợng bị suy gan nặng, Cmax và AUC trung bình đư ợc điều chỉnh ở liều 70 mg giảm lần lư ợt là 43% và 28% so với những đối tư ợng có chức năng gan bình thư ờng (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Bệnh nhi

Dư ợc động học của viên nén bao phim dasatinib đư ợc đánh giá ở 72 bệnh nhi mắc bệnh bạch cầu tái phát hoặc khó chữa hoặc khối u rắn ở liều uống từ 60 đến 120 mg/m2 một lần mỗi ngày và 50 đến 110 mg/m2 hai lần mỗi ngày. Dữ liệu đư ợc tổng hợp qua hai nghiên cứu và cho thấy viên thuốc đư ợc hấp thu nhanh chóng. Tmax trung bình đư ợc quan sát thấy trong khoảng từ 0,5 đến 6 giờ và thời gian bán hủy trung bình dao động từ 2 đến 5 giờ ở tất cả các mức liều và nhóm tuổi. Dasatinib PK cho thấy sự tỷ lệ thuận với liều lư ợng với sự gia tăng nồng độ liên quan đến liều đư ợc quan sát thấy ở bệnh nhi. Không có sự khác biệt đáng kể về dasatinib PK giữa trẻ em và thanh thiếu niên. Phư ơ ng tiện hình học của dasatinib Cmax, AUC (0-T) và AUC (INF) đư ợc chuẩn hóa theo liều dư ờng như giống nhau giữa trẻ em và thanh thiếu niên ở các mức liều khác nhau. Một mô phỏng dựa trên mô hình dư ợc động học dân số (PPK) đã dự đoán rằng khuyến nghị về liều lư ợng theo trọng lư ợng cơ thể đư ợc mô tả cho viên SPRYCEL (xem phần 4.2 Liều lư ợng và phư ơ ng pháp dùng – Liều dùng cho trẻ em) dự kiến sẽ mang lại mức phơ i nhiễm tư ơ ng tự với liều viên 60 mg/m2 .

Sinh khả dụng của viên nén phân tán ở bệnh nhi ư ớc tính thấp hơ n 36% so với viên nén nguyên vẹn.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Gây ung thư , đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Tính gây ung thư

Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư kéo dài hai năm, chuột đư ợc cho uống dasatinib với liều 0,3, 1 và 3 mg/kg/ngày. Liều cao nhất dẫn đến mức phơ i nhiễm thuốc trong huyết tư ơ ng (AUC) thư ờng tư ơ ng đư ơ ng với mức phơ i nhiễm ở ngư ời ở khoảng liều khởi đầu đư ợc khuyến nghị từ 100 mg đến 140 mg mỗi ngày. Đã ghi nhận sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê về tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào vảy và u nhú ở tử cung và cổ tử cung của chuột cái dùng liều cao và u tuyến tiền liệt ở chuột đực dùng liều thấp. Sự liên quan của những phát hiện từ nghiên cứu về khả năng gây ung thư ở chuột đối với con ngư ời vẫn chư a đư ợc biết đến.

Độc tính di truyền

Dasatinib không gây đột biến khi thử nghiệm trong các thử nghiệm tế bào vi khuẩn in vitro (xét nghiệm Ames) và không gây đột biến gen trong một nghiên cứu vi nhân in vivo trên chuột. Khả năng tạo nhiễm sắc thể đã đư ợc quan sát thấy với dasatinib in vitro trong các thử nghiệm với tế bào buồng trứng của chuột đồng Trung Quốc trong trư ờng hợp không có hoặc có sự kích hoạt trao đổi chất.

Dasatinib không ảnh hư ởng đến khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái trong một nghiên cứu thông thư ờng về khả năng sinh sản và phát triển phôi thai ở chuột cống, như ng gây chết phôi ở mức liều gần đúng với phơ i nhiễm lâm sàng ở ngư ời. Trong các nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai, dasatinib cũng gây chết phôi đi kèm với việc giảm kích thư ớc lứa đẻ ở chuột cũng như các thay đổi về xư ơ ng của thai nhi, bao gồm dị tật, ở cả chuột và thỏ. Những tác dụng này xảy ra ở liều không gây độc cho mẹ, cho thấy dasatinib là chất độc có chọn lọc đối với hệ sinh sản từ quá trình cấy ghép cho đến khi hoàn thành quá trình hình thành cơ quan. Trong một nghiên cứu thăm dò sự phát triển trư ớc và sau khi sinh, việc chuột con tiếp xúc gián tiếp với dasatinib (trong tử cung hoặc qua quá trình cho con bú) bắt đầu từ khi kết thúc quá trình hình thành cơ quan cho đến giai đoạn đầu cho con bú là không tư ơ ng thích với khả năng sống sót của chuột con, ngay cả khi phơ i nhiễm ở chuột mẹ không có tác dụng điều trị.

Ảnh hư ởng đến khả năng sinh sản

Dasatinib gây teo/thoái hóa tinh hoàn ở chuột và khỉ và làm tăng số lư ợng thể vàng trong buồng trứng ở chuột ở liều tạo ra mức phơ i nhiễm trong huyết tư ơ ng thấp hơ n hoặc gần với mức dự đoán ở những bệnh nhân dùng liệu pháp SPRYCEL.

6 CHI TIẾT DƯ ỢC PHẨM

6.1 Danh mục tá dư ợc

Lõi máy tính bảng

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Lactose monohydrate
Cellulose vi tinh thể
Croscarmellose natri
Hydroxypropylcellulose
Chất Magiê Stearate

phủ phim
Hypromellose
titan dioxit
Macrogol 400

6.2 sự không tư ơ ng thích

Không áp dụng.

6.3 Thời hạn sử dụng

36 tháng. Bảo quản ở nhiệt độ từ 30°C trở xuống.

6.4 Biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi bảo quản

Sản phẩm thuốc này không yêu cầu bất kỳ điều kiện bảo quản đặc biệt nào.

6.5 Bản chất và nội dung của thùng chứa

Viên nén bao phim SPRYCEL 20 mg, 50 mg và 70 mg
Dạng vỉ, Al/Al. 60 viên
Chai, nhựa, HDPE. 60 viên

Viên nén bao phim SPRYCEL 100 mg
Vỉ đóng gói, màng polyamit/lá nhôm/đế PVC có lớp lót bằng nhôm phủ lớp lót và dán nhiệt. 30 viên

Chai, nhựa, chai HDPE 95 mL có nắp PP và chất hút ẩm silica gel. 30 viên

6,6 Biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi thải bỏ

Phòng ngừa khi chuẩn bị và sử dụng

Cần xem xét các quy trình xử lý và tiêu hủy thuốc chống ung thư đúng cách. Một số hư ớng dẫn về chủ đề này đã đư ợc xuất bản. Không có sự đồng thuận chung rằng tất cả các thủ tục đư ợc khuyến nghị trong hư ớng dẫn là cần thiết hoặc phù hợp.

Viên nén SPRYCEL (dasatinib) bao gồm một viên lõi (chứa hoạt chất thuốc), đư ợc bao quanh bởi một lớp màng để ngăn ngừa sự tiếp xúc của dư ợc sĩ và nhân viên lâm sàng với hoạt chất thuốc. Nên sử dụng găng tay khi xử lý viên thuốc, đặc biệt nếu viên thuốc bị nghiền nát hoặc vỡ. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên đeo găng tay hóa trị dùng một lần để xử lý thích hợp nhằm giảm thiểu nguy cơ phơ i nhiễm qua da. Bất kỳ sản phẩm không sử dụng hoặc chất thải nào đều phải đư ợc xử lý theo yêu cầu của địa phư ơ ng. Nhân viên đang mang thai nên tránh tiếp xúc với viên thuốc bị nghiền nát và/hoặc vỡ.

7 LỊCH THUỐC

Đơ n thuốc

8 NHÀ TÀI TRỢ

Công ty TNHH Bristol-Myers Squibb (New Zealand)
Thành phố Auckland, nư ớc New Zealand

Phân phối bởi:

Machine Translated by Google

https://healthyungthu.com/shop/

Hậu cần chăm sóc sức khỏe
Hòm thư 62-027

Núi Wellington

Thành phố Auckland, nư ớc New Zealand

Điện thoại: (09) 526 3752

9 NGÀY PHÊ DUYỆT LẦN ĐẦU

Viên nén bao phim SPRYCEL 20 mg, 50 mg và 70 mg: ngày 7 tháng 5 năm 2009

Viên nén bao phim SPRYCEL 100 mg: ngày 16 tháng 12 năm 2009

10 NGÀY SỬA ĐỔI VĂN BẢN

24 tháng 11 năm 2023

BẢNG TÓM TẮT CÁC THAY ĐỔI

Phần đã thay đổi Tóm tắt thông tin mới	
4.4	Bổ sung độc tính trên gan
4,8	Bổ sung độc tính gan trong kinh nghiệm sau tiếp thị

SPRYCEL® là nhãn hiệu của Công ty Bristol-Myers Squibb.