

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 20 mg tabletter, filmdrasjerte
SPRYCEL 50 mg tabletter, filmdrasjerte
SPRYCEL 70 mg tabletter, filmdrasjerte
SPRYCEL 80 mg tabletter, filmdrasjerte
SPRYCEL 100 mg tabletter, filmdrasjerte
SPRYCEL 140 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

SPRYCEL 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 27 mg laktosemonohydrat.

SPRYCEL 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 67,5 mg laktosemonohydrat.

SPRYCEL 70 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 70 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 94,5 mg laktosemonohydrat.

SPRYCEL 80 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 108 mg laktosemonohydrat.

SPRYCEL 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 135,0 mg laktosemonohydrat.

SPRYCEL 140 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 140 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 189 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

SPRYCEL 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit til off-white, bikonveks, rund filmdrasjert tablett med "BMS" inngravert på den ene siden og "527" på den andre siden.

SPRYCEL 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit til off-white, bikonveks, oval filmdrasjert tablett med "BMS" inngravert på den ene siden og "528" på den andre siden.

SPRYCEL 70 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit til off-white, bikonveks, rund filmdrasjert tablett med "BMS" inngravert på den ene siden og "524" på den andre siden.

SPRYCEL 80 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit til off-white, bikonveks, trekantet filmdrasjert tablett med "BMS 80" inngravert på den ene siden og "855" på den andre siden.

SPRYCEL 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit til off-white, bikonveks, oval filmdrasjert tablett med "BMS 100" inngravert på den ene siden og "852" på den andre siden.

SPRYCEL 140 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit til off-white, bikonveks, rund filmdrasjert tablett med "BMS 140" inngravert på den ene siden og "857" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

SPRYCEL er indisert for behandling av voksne pasienter med:

- nylig diagnostisert Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase.
- KML i kronisk, akselerert eller blastfase med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandlinger, inkludert imatinib.
- Ph+ akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoid blast KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandlinger.

SPRYCEL er indisert for behandling av pediatriske pasienter med:

- nylig diagnostisert Ph+ KML i kronisk fase (Ph+ KML-KF) eller Ph+ KML-KF med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandlinger, inkludert imatinib.
- nylig diagnostisert Ph+ ALL i kombinasjon med kjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør startes opp av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med leukemi.

Dosering

Voksne pasienter

Anbefalt startdose for kronisk fase KML er 100 mg dasatinib én gang daglig.

Anbefalt startdose for akselerert, myeloid eller lymfoid blastfase (avansert fase) KML eller Ph+ ALL er 140 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon (Ph+ KML-KF og Ph+ ALL)

Dosering til barn og ungdom baseres på kroppsvekt (se tabell 1). Dasatinib administreres peroralt én gang daglig, i form av enten SPRYCEL filmdrasjerte tabletter eller SPRYCEL pulver til mikstur,

suspensjon (se preparatomtale for SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon). Dosen bør beregnes på nytt hver 3. måned ut fra endringer i kroppsvekt, eller oftere ved behov. Tabletten anbefales ikke til pasienter som veier mindre enn 10 kg. For disse pasientene bør pulver til mikstur, suspensjon brukes. Doseøkning eller -reduksjon er anbefalt basert på pasientens individuelle respons og toleranse. Det er ingen erfaring med behandling med SPRYCEL hos barn under 1 år.

SPRYCEL filmdrasjerte tabletter og SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon er ikke bioekvivalente. Pasienter som klarer å svelge tabletter og ønsker å bytte fra SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon til SPRYCEL tabletter, eller pasienter som ikke klarer å svelge tabletter og ønsker å bytte fra tabletter til mikstur, kan gjøre dette forutsatt at riktig doseanbefaling for legemiddelformen følges.

Anbefalt daglig startdose med SPRYCEL tabletter hos pediatriske pasienter er vist i tabell 1.

Tabell 1: Dosering med SPRYCEL tabletter for pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF eller Ph+ ALL

Kroppsvekt (kg) ^a	Daglig dose (mg)
10 til mindre enn 20 kg	40 mg
20 til mindre enn 30 kg	60 mg
30 til mindre enn 45 kg	70 mg
minst 45 kg	100 mg

^a Tabletten anbefales ikke til pasienter som veier mindre enn 10 kg. For disse pasientene bør pulver til mikstur, suspensjon brukes.

Behandlingsvarighet

I kliniske studier fortsatte behandlingen med SPRYCEL hos voksne med Ph+ KML-KF, akselerert, myeloid eller lymfoid blastfase (avansert fase) KML eller Ph+ ALL, og pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF inntil progresjon av sykdommen eller til pasienten ikke lenger tålte behandlingen. Effekten av å avslutte behandlingen på langtids sykdomsutfall etter at cytogenetisk eller molekylær respons [inkludert komplett cytogenetisk respons (CCyR), molekylær hovedrespons (MMR) og MR4,5] er oppnådd, er ikke undersøkt.

I kliniske studier ble behandling med SPRYCEL hos pediatriske pasienter med Ph+ ALL administrert kontinuerlig og lagt til fortløpende blokker med bakgrunnschemoterapi, med en maksimal varighet på to år. Hos pasienter som får en påfølgende stamcelletransplantasjon, kan SPRYCEL administreres i ytterligere ett år etter transplantasjonen.

For å oppnå anbefalt dose er SPRYCEL tilgjengelig i styrkene 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg og 140 mg filmdrasjerte tabletter og pulver til mikstur, suspensjon (10 mg/ml suspensjon etter rekonstituering). Doseøkning eller -reduksjon er anbefalt basert på pasientens respons og toleranse.

Doseøkninger

I kliniske studier med voksne pasienter med KML og Ph+ ALL ble doseøkninger til 140 mg én gang daglig (kronisk fase KML) eller 180 mg én gang daglig (avansert fase KML eller Ph+ ALL) gitt til pasienter som ikke fikk hematologisk eller cytogenetisk respons ved den anbefalte startdose.

Doseøkningene vist i tabell 2 anbefales til pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF som ikke får hematologisk, cytogenetisk og molekylær respons ved anbefalte tidspunkt i henhold til gjeldende behandlingsretningslinjer, og som tolererer behandlingen.

Tabell 2: Doseøkning for pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF

	Dose (maksimal døgndose)	
	Startdose	Økning
Tabletter	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Doseøkning er ikke anbefalt for pediatriske pasienter med Ph+ ALL siden SPRYCEL administreres i kombinasjon med kjemoterapi hos disse pasientene.

Dosejusteringer ved bivirkninger

Myelosuppresjon

I kliniske studier ble myelosuppresjon håndtert ved å ta et opphold i behandlingen, redusere dosen eller avbryte behandlingen. Transfusjon av blodplater og røde blodceller ble gitt ved behov.

Hematopoetisk vekstfaktor er blitt benyttet til pasienter med resistent myelosuppresjon.

Retningslinjer for dosejusteringer hos voksne er oppsummert i tabell 3 og hos pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF i tabell 4. Retningslinjer for pediatriske pasienter med Ph+ ALL behandlet i kombinasjon med kjemoterapi står i et eget avsnitt etter tabellene.

Tabell 3: Dosejusteringer ved nøyтроpeni og trombocytopeni hos voksne

Voksne med kronisk fase KML (startdose 100 mg én gang daglig)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l og/eller blodplater < 50 x 10 ⁹ /l	1 Stopp behandlingen inntil ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l og blodplater ≥ 50 x 10⁹/l. 2 Gjenoppta behandlingen med den opprinnelige startdosen. 3 Hvis blodplatene < 25 x 10⁹/l og/eller tilbakefall av ANC < 0,5 x 10⁹/l i > 7 dager, gjenta trinn 1 og gjenoppta behandlingen med en redusert dose på 80 mg én gang daglig ved andre omgang. Ved tredje omgang reduser dosen videre til 50 mg én gang daglig (hos nylig diagnostiserte pasienter) eller avslutt behandlingen (hos pasienter som er resistente eller intolerante overfor tidligere behandlinger, inkludert imatinib).
Voksne med akselerert og blastfase KML og Ph+ ALL (startdose 140 mg én gang daglig)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l og/eller blodplater < 10 x 10 ⁹ /l	1 Undersøk om cytopeni er relatert til leukemi (utsug av beinmarg eller biopsi). 2 Hvis cytopeni ikke er relatert til leukemi, stopp behandlingen inntil ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l og blodplater ≥ 20 x 10⁹/l og gjenoppta behandling ved den opprinnelige startdosen. 3 Ved tilbakefall av cytopeni, gjenta trinn 1 og gjenoppta behandling med en redusert dose på 100 mg én gang daglig (andre omgang) eller 80 mg én gang daglig (tredje omgang). 4 Hvis cytopeni er relatert til leukemi, vurder doseøkning til 180 mg én gang daglig.

ANC: "absolute neutrophil count" (absolutt antall nøytrofile)

Tabell 4: Dosejusteringer ved nøyropeni og trombocytopeni hos pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF

	Dose (maksimal døgndose)		
	Original startdose	Ett-trinns dosereduksjon	To-trinns dosereduksjon
1. Dersom cytopeni vedvarer i mer enn 3 uker, undersøk om cytopeni er relatert til leukemi (beinmargaspirat eller -biopsi).	Tabletter 40 mg 60 mg 70 mg 100 mg	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg	* 20 mg 50 mg 70 mg
2. Hvis cytopeni ikke er relatert til leukemi, stopp behandlingen inntil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blodplater $\geq 75 \times 10^9/l$ og gjenoppta behandling med den opprinnelige startdosen eller ved redusert dose.			
3. Dersom cytopeni kommer tilbake, gjenta beinmargaspirat/-biopsi og fortsett behandlingen ved redusert dose.			

ANC: "absolute neutrophil count" (absolutt antall nøytrofile)

*lavere tablettedose ikke tilgjengelig

Dersom grad ≥ 3 nøyropeni eller trombocytopeni kommer tilbake hos pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF under komplett hematologisk respons (CHR), bør SPRYCEL avbrytes, og kan senere gjenopptas ved redusert dose. Midlertidige dosereduksjoner for intermediære grader av cytopeni og sykdomsrespons bør implementeres ved behov.

Ingen dosejusteringer anbefales hos pediatriske pasienter med Ph+ ALL ved hematologisk toksisitet av grad 1 til 4. Dersom nøyropeni og/eller trombocytopeni fører til at neste behandlingsblokk forsinkes med mer enn 14 dager, bør SPRYCEL avbrytes og gjenopptas på samme dosenivå når neste behandlingsblokk startes. Dersom nøyropeni og/eller trombocytopeni vedvarer og neste behandlingsblokk forsinkes ytterligere 7 dager, bør en beinmargundersøkelse gjøres for å måle cellularitet og prosentandel av blaster. Dersom cellulariteten i beinmargen er $< 10\%$, bør behandling med SPRYCEL avbrytes inntil ANC $> 500/\text{mikrol}$ ($0,5 \times 10^9/l$). Behandlingen kan så fortsettes med full dose. Dersom cellulariteten i beinmargen er $> 10\%$, kan det vurderes å fortsette behandling med SPRYCEL.

Ikke-hematologiske bivirkninger

Hvis en moderat, grad 2, ikke-hematologisk bivirkning utvikles med dasatinib, bør behandlingen avbrytes inntil bivirkningen har gått over eller returnert til utgangspunktet. Samme dose bør fortsatt brukes dersom dette er første forekomst, og dosen bør reduseres dersom dette er en tilbakevendende bivirkning. Hvis en alvorlig grad 3 eller 4, ikke-hematologisk bivirkning utvikles med dasatinib, må behandlingen stanses til bivirkningen har gått over. Deretter kan behandlingen gjenopptas med redusert dose, avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen. Hos pasienter med kronisk fase KML som fikk 100 mg én gang daglig, er det anbefalt å redusere dosen til 80 mg én gang daglig med videre reduksjon fra 80 mg til 50 mg én gang daglig hvis det skulle være nødvendig. Hos pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL som fikk 140 mg én gang daglig, er det anbefalt å redusere dosen til 100 mg én gang daglig med en videre reduksjon fra 100 mg én gang daglig til 50 mg én gang daglig hvis det skulle være nødvendig. Hos pediatriske pasienter med KML-KF med ikke-hematologiske bivirkninger, bør anbefalingene for dosereduksjon ved hematologiske bivirkninger som beskrevet ovenfor, følges. Hos pediatriske pasienter med Ph+ ALL med ikke-hematologiske bivirkninger, bør ett-trinns dosereduksjon følges hvis nødvendig, i henhold til anbefalingene for dosereduksjon ved hematologiske bivirkninger som beskrevet ovenfor.

Pleuraeffusjon

Hvis pleuraeffusjon diagnostiseres, bør behandlingen med dasatinib avbrytes inntil pasienten undersøkes, er asymptomatisk eller har returnert til utgangspunktet. Dersom tilstanden ikke bedres innen ca. 1 uke, bør en kur med diuretika eller kortikosteroider eller begge samtidig vurderes (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter bedring av første episode bør det vurderes å gjeninnføre dasatinib med samme dose. Etter bedring av en påfølgende episode, bør dasatinib med en reduksjon på ett dosenivå gjeninnføres. Etter bedring av en alvorlig (grad 3 eller 4) episode, kan hensiktsmessig behandlingen gjenopptas med redusert dose avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen.

Dosereduksjon ved samtidig bruk av kraftige CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av kraftige CYP3A4-hemmere og grapefruktjuice med SPRYCEL bør unngås (se pkt. 4.5). Et alternativt samtidig legemiddel uten eller med minimalt potensial for enzymhemming bør velges hvis mulig. Dersom SPRYCEL må administreres med en kraftig CYP3A4-hemmer, vurder å redusere dosen til:

- 40 mg daglig for pasienter som tar SPRYCEL 140 mg daglig.
- 20 mg daglig for pasienter som tar SPRYCEL 100 mg daglig.
- 20 mg daglig for pasienter som tar SPRYCEL 70 mg daglig.

For pasienter som tar SPRYCEL 60 mg eller 40 mg daglig, vurder å avbryte dosen av SPRYCEL til CYP3A4-hemmeren er seponert eller å bytte til en lavere dose med pulver til mikstur, suspensjon (se preparatomtale for SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon). La det gå en utvaskingsperiode på omtrent 1 uke etter at hemmeren er seponert før SPRYCEL startes på nytt.

Disse reduserte dosene med SPRYCEL er beregnet for å justere arealet under kurven (AUC) til området som ses uten CYP3A4-hemmere. Kliniske data med disse dosejusteringene er imidlertid ikke tilgjengelige hos pasienter som får kraftige CYP3A4-hemmere. Dersom SPRYCEL ikke tolereres etter dosereduksjon, skal enten den kraftige CYP3A4-hemmeren seponeres eller SPRYCEL avbrytes til hemmeren seponeres. La det gå en utvaskingsperiode på omtrent 1 uke etter at hemmeren er seponert før SPRYCEL-dosen økes.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ikke sett klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller relatert til alder hos disse pasientene. Det er ikke nødvendig med spesielle doseanbefalinger til eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan få den anbefalte startdosen. SPRYCEL må imidlertid brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført kliniske studier med SPRYCEL hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (studien på pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML ekskluderte pasienter med serumkreatininkonsentrasjon > 3,0 ganger øvre normalgrense, og studier av pasienter med kronisk fase KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling ekskluderte pasienter med serumkreatininkonsentrasjoner > 1,5 ganger øvre normalgrense). Fordi clearance av dasatinib og dets metabolitter gjennom nyre er < 4 %, er det ikke forventet noen reduksjon i total clearance hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

SPRYCEL må administreres oralt.

De filmdrasjerte tablettene må ikke knuses, deles eller tygges for å opprettholde doseringen og for å minimere risikoen for hudeksponering. Tablettene skal svelges hele. Filmdrasjerte tabletter skal ikke dispergeres, ettersom eksponeringen hos pasienter som får dispergerte tabletter er lavere enn hos de som svelger hele tabletter. SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon er også tilgjengelig for pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF og Ph+ ALL og voksne pasienter med KML-KF som ikke klarer å svelge tabletter.

SPRYCEL kan tas til eller utenom måltid, og bør tas konsekvent enten morgen eller kveld (se pkt. 5.2). SPRYCEL bør ikke tas sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Klinisk relevante interaksjoner

Dasatinib er substrat og hemmer av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Det er derfor et potensial for interaksjon med andre samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av eller modulerer aktiviteten til CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og legemidler eller substrater som er potente hemmere av CYP3A4 (for eksempel ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin, grapefruktjuice) kan øke eksponeringen av dasatinib. Til pasienter som får dasatinib anbefales det derfor ikke å samtidig bruke en potent hemmer av CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og legemidler som induserer CYP3A4 (for eksempel deksametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturlegemidler som inneholder *Hypericum perforatum*, også kjent som johannesurt) kan redusere eksponeringen av dasatinib betydelig, og potensielt øke risikoen for behandlingssvikt. Det må derfor velges alternative legemidler med mindre potensial for induksjon av CYP3A4 til pasienter som får dasatinib samtidig (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og CYP3A4-substrater kan øke eksponeringen av CYP3A4-substratet. Det må derfor utvises forsiktighet når dasatinib administreres samtidig med CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks, slik som astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og en histamin-2 (H₂)-reseptorantagonist (for eksempel famotidin), protonpumpehemmer (for eksempel omeprazol) eller aluminium-/magnesiumhydroksid kan redusere eksponeringen overfor dasatinib. Derfor er ikke H₂-reseptorantagonister eller protonpumpehemmere anbefalt, og preparater med aluminium/magnesiumhydroksid bør administreres opptil 2 timer før eller 2 timer etter administrering av dasatinib (se pkt. 4.5).

Spesielle pasientgrupper

Basert på funn fra en farmakokinetisk enkeltdosestudie kan pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon få den anbefalte startdosen (se pkt. 5.2). På grunn av begrensninger i denne kliniske studien anbefales det å utvise forsiktighet når dasatinib administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Viktige bivirkninger

Myelosuppresjon

Behandling med dasatinib assosieres med anemi, nøytropeni og trombocytopeni. Forekomsten av disse vises tidligere og er hyppigere hos pasienter med avansert fase KML eller Ph⁺ ALL enn hos de med kronisk fase KML. Hos voksne pasienter med avansert fase KML eller Ph⁺ ALL som behandles med dasatinib som monoterapi, må fullstendige blodtelling (CBC) utføres ukentlig de første 2 månedene, og deretter hver måned eller så ofte som klinisk nødvendig. Hos voksne og pediatriske pasienter med kronisk fase KML må fullstendige blodtelling utføres hver 2. uke i 12 uker, så deretter hver 3. måned eller som klinisk indisert. Hos pediatriske pasienter med Ph⁺ ALL som behandles med dasatinib i kombinasjon med kjemoterapi, må CBC utføres før starten av hver blokk med kjemoterapi og som klinisk indisert. Under konsolideringsblokkene med kjemoterapi må CBC utføres annenhver dag inntil bedring (se pkt. 4.2 og 4.8). Myelosuppresjon er normalt reversibel og blir vanligvis håndtert ved å seponere dasatinib midlertidig eller ved å redusere dosen.

Blødning

Hos pasienter med kronisk fase KML (n=548) oppstod det grad 3 eller 4 blødninger hos 5 pasienter (1 %) som fikk dasatinib. I kliniske studier med pasienter med avansert fase KML som fikk anbefalt dose av SPRYCEL (n=304), oppstod det alvorlige blødninger i sentralnervesystemet (CNS) hos 1 % av pasientene. Ett tilfelle var fatalt og var assosiert med trombocytopeni med Common Toxicity Criteria (CTC) grad 4. Grad 3 eller 4 av gastrointestinal blødning oppstod hos 6 % av pasientene med avansert fase KML, og krevde vanligvis seponering av behandlingen og transfusjoner. Andre grad 3 eller 4 blødninger forekom hos 2 % av pasientene med avansert fase KML. De fleste blødningsrelaterte bivirkningene hos disse pasientene var typisk relatert til grad 3 eller 4 av trombocytopeni (se pkt. 4.8). I tillegg antyder blodplateanalyser *in vitro* og *in vivo* at behandlingen med SPRYCEL påvirker blodplateaktivering reversibelt.

Forsiktighet må utvises hvis pasienten bruker legemidler som hemmer blodplatefunksjon eller antikoagulasjonsmidler.

Væskeretensjon

Dasatinib er assosiert med væskeretensjon. I den kliniske fase III-studien med pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, ble væskeretensjon grad 3 eller 4 rapportert hos 13 pasienter (5 %) i dasatinibbehandlingsgruppen og hos 2 pasienter (1 %) i imatinibbehandlingsgruppen etter minimum 60 måneders oppfølging (se pkt. 4.8). Hos alle pasienter med kronisk fase KML, som ble behandlet med SPRYCEL forekom det alvorlig væskeretensjon hos 32 pasienter (6 %) som fikk SPRYCEL i anbefalt dose (n=548). I kliniske studier av pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL som fikk SPRYCEL i anbefalt dose (n=304), ble det rapportert om grad 3 eller 4 av væskeretensjon hos 8 % av pasientene, inkludert grad 3 eller 4 av pleura- og perikardeffusjon rapportert hos henholdsvis 7 % og 1 % av pasientene. Hos disse pasientene ble grad 3 eller 4 lungeødem og pulmonal hypertensjon begge rapportert hos 1 % av pasientene.

Pasienter som utvikler symptomer som tyder på pleuraeffusjon slik som dyspné eller tørrhoste, bør evalueres ved røntgen. Ved pleuraeffusjon grad 3 eller 4 kan thorakocentese og oksygenbehandling være nødvendig. Bivirkninger i form av væskeretensjon ble normalt håndtert med symptomatisk behandling som inkluderte diuretika og korte kurer med steroider (se pkt. 4.2 og 4.8). Det er mer sannsynlig at pasienter fra og med 65 års alder enn yngre pasienter vil oppleve hendelser med pleuraeffusjon, dyspné, hoste, perikardeffusjon og hjertesvikt, og bør derfor monitoreres nøye. Tilfeller av kylotoraks har også blitt rapportert hos pasienter med pleuraeffusjon (se pkt. 4.8).

Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

PAH (prekapillær pulmonal arteriell hypertensjon fastsatt ved høyre hjertekateterisering) har blitt rapportert i forbindelse med dasatinibbehandling (se pkt. 4.8). I disse tilfellene ble PAH rapportert etter oppstart av behandling med dasatinib, og etter mer enn et år med behandling.

Pasienter bør undersøkes for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonale sykdommer før oppstart av behandling med dasatinib. Ekkokardiografi bør utføres før behandlingsstart hos alle pasienter som har symptomer på hjertesykdom, og bør overveies hos pasienter med risikofaktorer for hjerte- eller lungesykdom. Pasienter som utvikler dyspné og utmattelse etter oppstart av behandling, bør utredes for felles etiologi, inkludert pleuraeffusjon, lungeødem, anemi eller lungeinfiltrasjon. I samsvar med anbefalinger for behandling av ikke-hemolytiske bivirkninger bør dosen av dasatinib reduseres eller behandling avbrytes under denne utredningen (se pkt. 4.2). Diagnosen PAH bør vurderes dersom ingen forklaring blir funnet, eller dersom ingen bedring oppnås ved dosereduksjon eller seponering. Den diagnostiske tolkningen bør følge retningslinjer for standard praksis. Dersom PAH bekreftes, skal dasatinib seponeres permanent. Oppfølging bør følge retningslinjer for standard praksis. Bedringer i hemodynamiske og kliniske parametre har blitt observert ved seponering av behandling med dasatinib hos pasienter med PAH.

QT-forlengelse

In vitro-data tyder på at dasatinib har potensial til å forlenge ventrikulær repolarisering (QT-intervall) i hjertet (se pkt. 5.3). I fase III-studien av pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, fikk 258 pasienter behandling med dasatinib og 258 pasienter behandling med imatinib med minimum

60 måneders oppfølging. I hver gruppe ble QT-forlengelse rapportert som en bivirkning hos 1 pasient (< 1 %). Median endringer i QTcF fra baseline var 3,0 msek hos pasienter behandlet med dasatinib sammenlignet med 8,2 msek hos pasienter behandlet med imatinib. En pasient (< 1 %) i hver gruppe opplevde en QTcF > 500 msek. For 865 pasienter med leukemi som fikk dasatinib i kliniske fase II-studier, var de gjennomsnittlige endringene i QTc-intervallet 4-6 msek fra utgangsnivå ved bruk av Fridericia metode (QTcF), og øvre 95 % konfidensintervall for alle gjennomsnittlige endringer fra utgangsnivå var < 7 msek (se pkt. 4.8).

Av de 2182 pasientene med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling med imatinib som fikk dasatinib i kliniske studier, ble QTc-forlengelse rapportert som bivirkning hos 15 (1 %) pasienter. Tjueen av disse pasientene (1 %) hadde QTcF > 500 msek.

Dasatinib må administreres med forsiktighet til pasienter som har eller kan utvikle QTc-forlengelse. Dette inkluderer pasienter med hypokalemi eller hypomagnesemi, pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, pasienter som tar antiarytmiske legemidler eller andre legemidler som fører til QT-forlengelse, og pasienter som er behandlet med kumulativt høye doser med antracykliner. Hypokalemi eller hypomagnesemi må korrigeres før dasatinib administreres.

Hjertebivirkninger

Dasatinib ble undersøkt i en randomisert klinisk studie med 519 pasienter med nylig diagnostisert KML i kronisk fase som inkluderte pasienter med tidligere hjertesykdom. Bivirkninger på hjerte som hjertesvikt/hjertedysfunksjon, perikardeffusjon, arytmier, palpitasjoner, QT-forlengelse og hjerteinfarkt (inkludert fatale) ble rapportert hos pasientene som tok dasatinib. Hjertebivirkninger var hyppigere hos pasienter med risikofaktorer eller med en fortid med hjertesykdom. Pasienter med risikofaktorer (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes) eller en fortid med hjertesykdom (f.eks. tidligere perkutan koronar intervensjon, dokumentert koronararterie sykdom) bør følges nøye opp for kliniske tegn eller symptomer som er forenlig med hjertedysfunksjoner som brystmerter, kortpustethet og diaforese.

Hvis disse kliniske tegn eller symptomer utvikles, anbefales leger å avbryte administreringen av dasatinib og vurdere nødvendigheten av alternativ KML-spesifikk behandling. Etter bedring bør det foretas en funksjonsanalyse før behandling med dasatinib kan gjenopptas. Ved milde/moderate bivirkninger ($\leq$ grad 2) kan tidligere dosering med dasatinib gjenopptas. Ved alvorlige bivirkninger ($\geq$ grad 3) bør dosen reduseres med ett nivå (se pkt. 4.2). Pasienter som fortsetter behandlingen bør monitoreres jevnlig.

Pasienter med ukontrollert eller omfattende kardiovaskulær sykdom ble ikke inkludert i de kliniske studiene.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

BCR-ABL tyrosinkinasehemmere (TKIer) har blitt assosiert med trombotisk mikroangiopati (TMA), inkludert enkeltrapporter med SPRYCEL (se pkt. 4.8). Dersom det forekommer laboratoriefunn eller kliniske funn assosiert med TMA hos en pasient som får SPRYCEL, bør behandlingen seponeres og det bør gjøres en grundig utredning for TMA, inkludert bestemmelse av ADAMTS13-aktivitet og ADAMTS13-antistoffer. Ved forhøyet nivå av ADAMTS13-antistoffer sammen med lav ADAMTS13-aktivitet, bør behandling med SPRYCEL ikke startes igjen.

Hepatitt B-reakivering

Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at disse pasientene har brukt BCR-ABL tyrosinkinasehemmere. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død.

Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med SPRYCEL. Ekspert på leversykdom og behandling av hepatitt B bør konsulteres før oppstart av behandling hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert de med aktiv sykdom) og for pasienter som tester positivt på HBV-infeksjon i løpet behandlingen. Dersom det er nødvendig å behandle med SPRYCEL til tross for positiv hepatitt B-serologi, bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling og i flere måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Effekt på vekst og utvikling hos pediatriske pasienter

I pediatriske studier med SPRYCEL hos imatinib-resistente/-intolerante pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF og behandlingsnaive pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF etter minst 2 års behandling, ble behandlingsrelaterte bivirkninger forbundet med beinvekst og utvikling rapportert hos 6 (4,6 %) pasienter, hvorav én var kraftig i intensitet (veksthemming grad 3). Disse 6 tilfellene inkluderte tilfeller av forsinket epifysefusjon, osteopeni, veksthemming og gynekomasti (se pkt. 5.1). Disse resultatene er vanskelige å tolke i kontekst av kroniske sykdommer som KML, og krever langsiktig oppfølging.

I pediatriske studier med SPRYCEL i kombinasjon med kjemoterapi hos nylig diagnostiserte pediatriske pasienter med Ph+ ALL etter maksimalt 2 års behandling, ble behandlingsrelaterte bivirkninger forbundet med beinvekst og utvikling rapportert hos 1 (0,6 %) pasient. Dette tilfellet var osteopeni av grad 1.

Veksthemming har blitt sett i kliniske studier hos pediatriske pasienter behandlet med SPRYCEL (se pkt. 4.8). Etter maksimalt 2 års behandling er det sett en nedadgående trend i forventet høyde. Denne trenden er av samme grad som observert ved bruk av kjemoterapi alene, uten påvirkning av forventet vekt og kroppsmasseindeks og uten assosiasjon med hormonelle avvik eller andre laboratorieparametre. Overvåkning av beinvekst og utvikling hos pediatriske pasienter er anbefalt.

Hjelpetoffer

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkestoffer som kan øke plasmakonsentrasjonen av dasatinib

In vitro-studier indikerer at dasatinib er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk av dasatinib og legemidler eller substanser som er potente hemmere av CYP3A4 (for eksempel ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin, grapefruktjuice) kan øke eksponeringen av dasatinib. Systemisk administrasjon av potente CYP3A4-hemmere er derfor ikke anbefalt til pasienter som får dasatinib (se pkt. 4.2).

Ved klinisk relevante konsentrasjoner er bindingen av dasatinib til plasmaproteiner ca. 96 %, basert på *in vitro*-eksperimenter. Ingen studier har blitt utført for å evaluere dasatinibs interaksjon med andre proteinbundne legemidler. Potensialet for «displacement» og eventuell klinisk relevans av dette er ukjent.

Virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjonen av dasatinib

Dasatinib administrert etter 8 daglige kveldsadministreringer med 600 mg rifampicin, en potent induktor av CYP3A4, ga en reduksjon i AUC for dasatinib på 82 %. Andre legemidler som inducerer CYP3A4-aktiviteten (for eksempel deksametason, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller naturlegemidler som inneholder *Hypericum perforatum*, også kjent som johannesurt) kan også øke metabolismen og redusere plasmakonsentrasjonen av dasatinib. Derfor anbefales ikke samtidig bruk av potente CYP3A4-induktorer og dasatinib. Hos pasienter hvor rifampicin eller andre CYP3A4-induktorer er indisert, bør det brukes alternative legemidler med mindre potensial for enzyminduksjon. Samtidig bruk av deksametason, en svak CYP3A4-induktor, med dasatinib er mulig. AUC for dasatinib anslås å reduseres med omtrent 25 % ved samtidig bruk av deksametason, noe som sannsynligvis ikke er klinisk relevant.

Histamin-2-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

Det er sannsynlig at langtidssuppresjon av magesyreutskillelse med H₂-reseptorantagonister eller protonpumpehemmere (for eksempel famotidin eller omeprazol) reduserer eksponeringen av dasatinib. I en studie med enkeltdoser hos friske individer, ga administrasjon av famotidin 10 timer før en enkeltdose SPRYCEL en reduksjon i eksponeringen av dasatinib med 61 %. I en studie med 14 friske

individer ble AUC for dasatinib redusert med 43 % og $C_{\max}$ for dasatinib med 42 % etter administrering av en enkeltdose på 100 mg SPRYCEL 22 timer etter en 4 dagers 40 mg omeprazoldose ved steady state. Bruk av antacida bør vurderes fremfor H_2 -reseptorantagonister eller protonpumpehemmere til pasienter som behandles med SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Antacida

Ikke-kliniske data viser at løseligheten til dasatinib er pH-avhengig. Ved samtidig bruk av aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid-antacida og SPRYCEL ble AUC etter en enkeltdose av SPRYCEL redusert med 55 % og $C_{\max}$ med 58 % hos friske individer. Imidlertid ble det ikke sett relevante endringer i konsentrasjonen av eller eksponeringen av dasatinib når antacida ble administrert 2 timer før en enkeltdose av SPRYCEL. Antacida kan derfor administreres opptil 2 timer før eller 2 timer etter SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som kan få plasmakonsentrasjonen endret av dasatinib

Samtidig bruk av dasatinib og CYP3A4-substrater kan øke eksponeringen av CYP3A4-substratet. I en studie med friske individer økte en enkeltdose med 100 mg dasatinib AUC og $C_{\max}$ for simvastatin, et kjent CYP3A4-substrat, med henholdsvis 20 og 37 %. Det kan ikke utelukkes at effekten er større ved gjentatte doser dasatinib. CYP3A4-substrater som er kjent for å ha smal terapeutisk indeks (for eksempel astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]) må derfor gis med forsiktighet til pasienter som får dasatinib (se pkt. 4.4).

In vitro-data indikerer en potensiell risiko for interaksjon med CYP2C8-substrater, som for eksempel glitazoner.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Både seksuelt aktive menn og fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Graviditet

Erfaring fra mennesker tyder på at dasatinib kan forårsake medfødte misdannelser, inkludert nevrallrørsdefekter, og skadelige farmakologiske effekter på fosteret når det blir gitt under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

SPRYCEL skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med dasatinib nødvendig. Hvis SPRYCEL brukes under graviditet, må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er utilstrekkelig/begrenset informasjon vedrørende utskillelse av dasatinib i morsmelk hos mennesker eller dyr. Fysikalsk-kjemiske og tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data for dasatinib tyder på utskillelse i morsmelk, og en risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming bør stoppes under behandling med SPRYCEL.

Fertilitet

I dyrestudier ble fertiliteten til hann- og hunnrotter ikke påvirket av behandling med dasatinib (se pkt. 5.3). Leger og annet helsepersonell bør informere mannlige pasienter i relevant alder om mulige effekter av SPRYCEL på fertilitet. Denne informasjonen kan inkludere muligheten for lagring av sæd.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

SPRYCEL har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter må informeres om at de kan oppleve bivirkninger som svimmelhet eller tåkesyn under behandling med dasatinib. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Dataene som er beskrevet nedenfor gjenspeiler eksponering for SPRYCEL som monoterapi ved alle doser som er testet i kliniske studier (N = 2900), inkludert 324 voksne pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, 2388 voksne pasienter med imatinib-resistent eller -intolerant kronisk eller avansert fase KML eller Ph+ ALL, og 188 pediatriske pasienter.

Hos de 2712 voksne pasientene med enten kronisk fase KML, avansert fase KML eller Ph+ ALL, var median behandlingsvarighet 19,2 måneder (variasjon 0-93,2 måneder). I en randomisert studie hos pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, var median behandlingsvarighet omtrent 60 måneder. Median behandlingsvarighet hos 1618 voksne pasienter med kronisk fase KML var 29 måneder (variasjon 0-92,9 måneder). Median behandlingsvarighet hos 1094 voksne pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL var 6,2 måneder (variasjon 0-93,2 måneder). Blant 188 pasienter i pediatriske studier var median behandlingsvarighet 26,3 måneder (variasjon 0-99,6 måneder). I undergruppen med 130 pediatriske pasienter med kronisk fase KML behandlet med SPRYCEL, var median behandlingsvarighet 42,3 måneder (variasjon 0,1-99,6 måneder).

De fleste SPRYCEL-behandlede pasientene opplevde bivirkninger på et eller annet tidspunkt. Hos hele populasjonen på 2712 voksne pasienter som ble behandlet med SPRYCEL, opplevde 520 (19 %) bivirkninger som førte til seponering av behandling.

Den samlede sikkerhetsprofilen til SPRYCEL i den pediatriske populasjonen med Ph+ KML-KF var tilsvarende som i den voksne populasjonen, uavhengig av formulering, med unntak av ingen rapporteringer om perikardeffusjon, pleuraeffusjon, lungeødem eller pulmonal hypertensjon i den pediatriske populasjonen. Av de 130 pediatriske pasientene med KML-KF behandlet med SPRYCEL, opplevde 2 (1,5 %) bivirkninger som førte til seponering av behandling.

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger, eksklusiv unormale laboratorieverdier, ble rapportert hos pasienter behandlet med SPRYCEL som monoterapi i kliniske studier og etter markedsføring (tabell 5). Disse bivirkningene er presentert etter systemorganklasse og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5: Liste over bivirkninger i tabellform

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	infeksjoner (inkludert bakteriell, viral, sopp, uspesifiserte)
<i>Vanlige</i>	pneumoni (inkludert bakteriell, viral og sopp), infeksjon/inflammasjon i øvre luftveier, herpesvirusinfeksjon (inkludert cytomegalovirus (CMV)), enterokolittinfeksjon, sepsis (inkludert mindre vanlige tilfeller med fatalt utfall)
<i>Ikke kjent</i>	hepatitt B-reaktivering
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
<i>Svært vanlige</i>	myelosuppresjon (inkludert anemi, nøyтроpeni, trombocytopeni)
<i>Vanlige</i>	febril nøyтроpeni
<i>Mindre vanlige</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sjeldne</i>	aplasi av røde blodceller
Forstyrrelser i immunsystemet	
<i>Mindre vanlige</i>	hypersensitivitet (inkludert noduløst erytem)
<i>Sjeldne</i>	anafylaktisk sjokk
Endokrine sykdommer	
<i>Mindre vanlige</i>	hypothyroidisme
<i>Sjeldne</i>	hyperthyroidisme, tyreoiditt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
<i>Vanlige</i>	apetittforstyrrelser ^a , hyperurikemi

<i>Mindre vanlige</i>	tumorlyse syndrom, dehydrering, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi
<i>Sjeldne</i>	diabetes mellitus
Psykiatriske lidelser	
<i>Vanlige</i>	depresjon, søvnløshet
<i>Mindre vanlige</i>	angst, forvirringstilstand, labil affect, redusert libido
Nevrologiske sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	hodepine
<i>Vanlige</i>	nevropati (inkludert perifer nevropati), svimmelhet, dysgeusi, søvnighet
<i>Mindre vanlige</i>	CNS-blødning* ^b , synkope, tremor, amnesi, balanseforstyrrelser
<i>Sjeldne</i>	cerebrovaskulært insult, forbigående iskemisk anfall, kramper, optisk nevritt, paralys av den 7. hjernenerve, demens, ataksi
Øyesykdommer	
<i>Vanlige</i>	synslidelse (inkludert synsforstyrrelse, tåkesyn og redusert skarpsyn), tørre øyne
<i>Mindre vanlige</i>	synssvekkelse, konjunktivitt, fotofobi, økt tåreproduksjon
Sykdommer i øre og labyrint	
<i>Vanlige</i>	tinnitus
<i>Mindre vanlige</i>	hørselstap, vertigo
Hjertesykdommer	
<i>Vanlige</i>	kongestiv hjertesvikt/hjertedysfunksjon* ^c , perikardeffusjon*, arytmi (inkludert takykardi), palpitasjoner
<i>Mindre vanlige</i>	myokardinfarkt (inkluderer dødelig utfall)*, QT-forlengelse i elektrokardiogram*, perikarditt, ventrikulær arytmi (inkludert ventrikulær takykardi), angina pectoris, kardiomegali, unormal elektrokardiogram T-bølge, økt troponin
<i>Sjeldne</i>	forstørret høyre hjertehalvdel (cor pulmonale), myokarditt, akutt koronarsyndrom, hjertestans, forlenget elektrokardiogram PR, koronararteriesykdom, pleuroperikarditt
<i>Ikke kjent</i>	atrieflimmer/atrieflutter
Karsykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	blødning* ^d
<i>Vanlige</i>	hypertensjon, flushing
<i>Mindre vanlige</i>	hypotensjon, tromboflebitt, trombose
<i>Sjeldne</i>	dyp venetrombose, embolisme, retikulær livedo
<i>Ikke kjent</i>	trombotisk mikroangiopati
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
<i>Svært vanlige</i>	pleuraeffusjon*, dyspné
<i>Vanlige</i>	lungeødem*, pulmonal hypertensjon*, lungeinfiltrasjon, pneumonitt, hoste
<i>Mindre vanlige</i>	pulmonal arteriell hypertensjon, bronkospasme, astma, kylotoraks*
<i>Sjeldne</i>	lungeembolisme, akutt besværlig åndedrettssyndrom (ARDS)
<i>Ikke kjent</i>	interstitial lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	diaré, oppkast, kvalme, abdominale smerter
<i>Vanlige</i>	gastrointestinal blødning*, kolitt (inkludert nøytroopenisk kolitt), gastritt, slimhinnebetennelse (inkludert mukositt/stomatitt), dyspepsi, abdominal distensjon, forstoppelse, sykdom i bløtvev i munnen
<i>Mindre vanlige</i>	pankreatitt (inkludert akutt pankreatitt), sår i øvre mage-tarmsystem, øsofagitt, ascites*, analfissurer, dysfagi, gastroøsofagal refluksøsofagitt
<i>Sjeldne</i>	proteintapende gastroenteropati, ileus, anal fistel
<i>Ikke kjent</i>	fatal gastrointestinal blødning*
Sykdommer i lever og galleveier	
<i>Mindre vanlige</i>	hepatitt, galleblærebetennelse, kolestase
Hud- og underhudssykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	hudutslett ^e
<i>Vanlige</i>	alopesi, dermatitt (inkludert eksem), pruritus, akne, tørr hud, urticaria, hyperhidrose
<i>Mindre vanlige</i>	nøytrofil dermatose, fotosensitivitet, pigmentforstyrrelse, pannikulitt, sår i huden, bulløse tilstander, neglesykdommer, hånd-fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi), hårsykdom

<i>Sjeldne</i>	leukocytoklastisk vaskulitt, hudfibrose
<i>Ikke kjent</i>	Stevens-Johnsons syndrom ^f
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<i>Svært vanlige</i>	smerter i muskler og skjelett ^g
<i>Vanlige</i>	artralgi, myalgi, muskelsvakhet, stivhet i muskler og skjelett, muskelkramper
<i>Mindre vanlige</i>	rabdomyolyse, osteonekrose, muskelbetennelse, tendonitt, artritt
<i>Sjeldne</i>	forsinket epifysefusjon, ^h veksthemming ^h
Sykdommer i nyre og urinveier	
<i>Mindre vanlige</i>	nedsatt nyrefunksjon (inkludert nyresvikt), hyppig vannlating, proteinuri
<i>Ikke kjent</i>	nefrotisk syndrom
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	
<i>Sjeldne</i>	abort
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
<i>Mindre vanlige</i>	gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
<i>Svært vanlige</i>	perifert ødem ⁱ , fatigue, pyreksi, ansiktsødem ^j
<i>Vanlige</i>	asteni, smerter, brystmerter, generalisert ødem ^{*k} , frysninger
<i>Mindre vanlige</i>	utilpasshet, andre overflatiske ødemer ^l
<i>Sjeldne</i>	forstyrrelser i gange
Undersøkelser	
<i>Vanlige</i>	vektnedgang, vektøkning
<i>Mindre vanlige</i>	økning i kreatininfosfokinase i blodet, økt gamma-glutamyltransferase
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
<i>Vanlige</i>	kontusjon

^a Inkluderer redusert appetitt, tidlig metthetsfølelse, økt appetitt.

^b Inkluderer CNS-blødning, cerebralt hematoma, cerebral blødning, ekstraduralt hematoma, intrakraniell blødning, blødningsslag, subaraknoid blødning, subduralt hematoma og subdural blødning.

^c Inkluderer økt natriuretisk peptid i hjernen, ventrikulær dysfunksjon, venstre ventrikulær dysfunksjon, høyre ventrikulær dysfunksjon, hjertesvikt, akutt hjertesvikt, kronisk hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunksjon, nedsatt ejeleksjonsfraksjon og ventrikulær svikt, venstre ventrikulærsvikt, høyre ventrikulærsvikt og ventrikulær hypokinesi.

^d Ekskluderer gastrointestinal blødning og CNS-blødning. Disse bivirkningene er rapportert i organklasser under henholdsvis gastrointestinale sykdommer og nevrologiske sykdommer.

^e Inkluderer legemiddelerupsjon, erytem, erythema multiforme, rødfarging av hud og slimhinner (erythroze), utslett med sterk avflaking, generalisert erytem, utslett på genitaliene, varmeutslett, milia, miliaria, pustuløs psoriasis, utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapillært utslett, papillært utslett, kløende utslett, pustulært utslett, vesikuløst utslett, hudavskalling, hudirritasjon, toksisk hudutslett, vesikuløs urticaria og vaskulært utslett.

^f Etter markedsføring er det rapportert om enkelte tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom. Det har ikke vært mulig å fastslå om disse mukokutane bivirkningene var direkte relatert til SPRYCEL eller til samtidige legemidler.

^g Smerter i muskler og skjelett rapportert under eller etter seponering av behandlingen.

^h Frekvens rapportert som vanlig i pediatriske studier.

ⁱ Gravitasjonsødem, lokalisert ødem, perifert ødem.

^j Konjunktivalt ødem, øyeødem, hevelse i øyne, øyelokkødem, ansiktsødem, leppeødem, makulært ødem, ødem i munnen, orbitalt ødem, periorbitalt ødem, hevelse i ansiktet.

^k Væskeoverbelastning, væskeretensjon, gastrointestinalt ødem, generalisert ødem, perifer hevelse, ødem, ødem pga. hjertesykdom, perinefrittisk effusjon, ødem etter inngrep, viskeralt ødem.

^l Hevelse i genitalier, ødem ved kuttsted, genitalt ødem, penilt ødem, hevelse i penis, ødem i pungen, hevelse i hud, hevelse i testikler, vulvovaginal hevelse.

^{*} For ytterligere informasjon se avsnittet "Selekterte bivirkninger".

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myelosuppresjon

Behandling med SPRYCEL er assosiert med anemi, nøytropeni og trombocytopeni. Forekomsten av disse er tidligere og hyppigere hos pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL enn ved kronisk fase KML (se pkt. 4.4).

Blødning

Legemiddelrelaterte bivirkninger i form av blødninger varierende fra petekkier og neseblødning til gastrointestinale blødninger grad 3 eller 4 og CNS-blødninger ble rapportert hos pasienter behandlet med SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Væskeretensjon

Diverse bivirkninger slik som pleuraeffusjon, ascites, lungeødem og perikardeffusjon med eller uten overflatisk ødem kan samlet beskrives som "væskeretensjon". I nylig diagnostisert kronisk fase KML studie, etter minimum 60 måneders oppfølging, inkluderte bivirkninger i form av væskeretensjon relatert til dasatinib pleuraeffusjon (28 %), overflatisk lokalisert ødem (14 %), pulmonal hypertensjon (5 %), generalisert ødem (4 %) og perikardeffusjon (4 %). Hjertesvikt/hjerte-dysfunksjon og lungeødem ble rapportert hos < 2 % av pasientene.

Den kumulative hyppigheten av dasatinibrelatert pleuraeffusjon (alle grader) over tid var 10 % ved 12 måneder, 14 % ved 24 måneder, 19 % ved 36 måneder, 24 % ved 48 måneder og 28 % ved 60 måneder. Totalt 46 pasienter som ble behandlet med dasatinib hadde tilbakevendende pleuraeffusjon. 17 pasienter hadde 2 separate bivirkninger, 6 hadde 3 bivirkninger, 18 hadde 4 til 8 bivirkninger og 5 hadde > 8 episoder med pleuraeffusjon.

Gjennomsnittlig tid til første dasatinibrelatert grad 1 eller 2 pleuraeffusjon var 114 uker (variasjon 4-299 uker). Færre enn 10 % av pasientene med pleuraeffusjon hadde alvorlig (grad 3 eller 4) dasatinibrelatert pleuraeffusjon. Median tid til første forekomst av grad ≥ 3 dasatinibrelatert pleural effusjon var 175 uker (variasjon 114-274 uker). Gjennomsnittlig varighet av dasatinibrelatert pleuraeffusjon (alle grader) var 283 dager (~40 uker).

Pleuraeffusjon var vanligvis reversibel og ble håndtert ved avbrutt SPRYCEL-behandling og ved bruk av diuretika eller annen passende støttebehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Blant pasienter med legemiddelrelatert pleuraeffusjon som ble behandlet med dasatinib (n=73), ble dosen avbrutt hos 45 (62 %) og dosen redusert hos 30 (41 %). I tillegg fikk 34 (47 %) diuretika, 23 (32 %) kortikosterioder og 20 (27 %) både kortikosteroider og diuretika. Ni (12 %) pasienter gjennomgikk terapeutisk torakocentese.

Seks prosent av pasientene som ble behandlet med dasatinib, seponerte behandlingen pga. legemiddelrelatert pleuraeffusjon.

Pleuraeffusjon påvirket ikke pasientenes mulighet til å oppnå respons. Blant pasienter med pleuraeffusjon som ble behandlet med dasatinib, oppnådde 96 % cCCyR, 82 % oppnådde MMR og 50 % oppnådde MR4,5 på tross av avbrutt dosering eller dosejustering.

Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon vedrørende pasienter med kronisk fase KML og avansert fase KML eller Ph+ ALL.

Tilfeller av kylotoraks har blitt rapportert hos pasienter med pleuraeffusjon. Noen tilfeller av kylotoraks opphørte etter seponering, avbrudd eller dosereduksjon av dasatinib, men de fleste tilfeller krevde ytterligere behandling.

Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

PAH (prekapillær pulmonal arteriell hypertensjon fastsatt ved høyre hjertekateterisering) har blitt rapportert i forbindelse med behandling med dasatinib. I disse tilfellene ble PAH rapportert etter oppstart av behandling med dasatinib, og etter mer enn et år med behandling. Pasienter med rapportert PAH under behandling med dasatinib tok ofte andre legemidler samtidig eller hadde ko-morbiditeter i tillegg til den underliggende maligniteten. Bedring av hemodynamiske og kliniske parametere har blitt observert hos pasienter med PAH ved seponering av behandling med dasatinib.

QT-forlengelse

I fase III-studien hos pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML hadde én pasient (< 1 %) av pasientene behandlet med SPRYCEL en QTcF > 500 msek etter minimum 12 måneders oppfølging (se pkt. 4.4). Det ble ikke rapportert om ytterligere pasienter med QTcF > 500 msek etter minimum 60 måneders oppfølging.

I 5 kliniske fase II-studier hos pasienter med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling, ble det tatt gjentatte EKGer på forhåndsdefinerte tidspunkter ved oppstart og under behandling, og disse ble lest sentralt for 865 pasienter som fikk 70 mg SPRYCEL to ganger daglig. QT-intervallet ble korrigert for hjerterytme etter Fridericia metode. Ved alle tidspunkter etter dose på dag 8 var gjennomsnittlige endringer i QTcF fra oppstart 4-6 msek, og øvre 95 % konfidensintervall < 7 msek. Av de 2182 pasientene med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling som fikk SPRYCEL i kliniske studier, rapporterte 15 (1 %) QTc forlengelse som en bivirkning. Tjueen pasienter (1 %) opplevde en QTcF > 500 msek (se pkt. 4.4).

Hjertebivirkninger

Pasienter med risikofaktorer eller tidligere hjertesykdom bør overvåkes nøye for tegn eller symptomer forenlig med hjertedysfunksjoner og bør evalueres og behandles på riktig måte (se pkt. 4.4).

Hepatitt B-reaktivering

Hepatitt B-reaktivering er rapportert i forbindelse med behandling med BCR-ABL TKIs. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død (se pkt. 4.4).

I fase III-studien på doseoptimalisering hos pasienter med kronisk fase KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling med imatinib (median varighet av behandlingen av 30 måneder), var insidensen av pleuraeffusjon og hjertesvikt/hjertedysfunksjoner lavere hos pasienter behandlet med SPRYCEL 100 mg én gang daglig, enn hos pasienter behandlet med SPRYCEL 70 mg to ganger daglig. Myelosuppresjon ble også rapportert mindre hyppig i behandlingsgruppen som fikk 100 mg én gang daglig (se unormale laboratorieprøver nedenfor). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet i gruppen som fikk 100 mg én gang daglig var 37 måneder (variasjon 1-91 måneder). Kumulativ gradering av utvalgte bivirkninger som ble rapportert hos gruppen med anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig er vist i tabell 6a.

Tabell 6a: Utvalgte bivirkninger rapportert i fase III-studien på doseoptimalisering: (imatinib-intolerant eller -resistent kronisk fase KML)^a

	Minst 2 års oppfølging		Minst 5 års oppfølging		Minst 7 års oppfølging	
	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4
Fortrunkket term	Prosent (%) av pasientene					
Diaré	27	2	28	2	28	2
Væskeretensjon	34	4	42	6	48	7
Overflatisk ødem	18	0	21	0	22	0
Pleuraeffusjon	18	2	24	4	28	5
Generalisert ødem	3	0	4	0	4	0
Perikardeffusjon	2	1	2	1	3	1
Pulmonal hypertensjon	0	0	0	0	2	1
Blødning	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinal blødning	2	1	2	1	2	1

^a Rapporterte resultater fra fase III-studien på doseoptimalisering i populasjon med anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig (n=165)

I fase III-studien på doseoptimalisering hos pasienter med avansert fase KML og Ph+ ALL var median behandlingsvarighet på 14 måneder for akselerert fase KML, 3 måneder for myeloid blast KML, 4 måneder for lymfoid blast KML og 3 måneder for Ph+ ALL. Utvalgte bivirkninger som ble rapportert ved anbefalt startdose på 140 mg én gang daglig er vist i tabell 6b. Et doseringsregime på 70 mg to ganger daglig ble også undersøkt. Doseringsregime 140 mg én gang daglig viste sammenlignbar effektprofil som 70 mg to ganger daglig, men en mer gunstig sikkerhetsprofil.

Tabell 6b: Utvalgte bivirkninger som ble rapportert i fase III-studien på doseoptimalisering: Avansert fase KML og Ph+ ALL^a

	140 mg én gang daglig n=304	
	Alle grader	Grad 3/4
Fortrunkket term	Prosent (%) av pasientene	
Diaré	28	3
Væskeretensjon	33	7
Overflatisk ødem	15	< 1
Pleuraeffusjon	20	6
Generalisert ødem	2	0
Kongestiv	1	0
hjertesvikt/hjertedysfunksjon ^b		
Perikardeffusjon	2	1
Lungeødem	1	1
Blødning	23	8
Gastrointestinal blødning	8	6

^a Rapporterte resultater fra fase III-studien på doseoptimalisering i populasjon med anbefalt startdose på 140 mg én gang daglig (n=304) ved 2 års avsluttende studieoppfølging.

^b Inkluderer ventrikulær dysfunksjon, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunksjon, nedsatt ejeksjonsfraksjon og ventrikelsvikt.

I tillegg var det to studier med totalt 161 pediatriske pasienter med Ph+ ALL hvor SPRYCEL ble administrert i kombinasjon med kjemoterapi. I den pivotale studien fikk 106 pediatriske pasienter SPRYCEL i kombinasjon med kjemoterapi på et kontinuerlig doseringsregime. I en støttstudie med 55 pediatriske pasienter fikk 35 SPRYCEL i kombinasjon med kjemoterapi på et ikke-kontinuerlig doseringsregime (to uker med behandling etterfulgt av én til to uker uten) og 20 fikk SPRYCEL i kombinasjon med kjemoterapi på et kontinuerlig doseringsregime. Blant de 126 pediatriske pasientene med Ph+ ALL behandlet med SPRYCEL på et kontinuerlig doseringsregime, var median behandlingsvarighet 23,6 måneder (variasjon 1,4 til 33 måneder).

Av de 126 pediatriske pasientene med Ph+ ALL på et kontinuerlig doseringsregime, opplevde 2 (1,6 %) bivirkninger som førte til seponering av behandlingen. Bivirkninger som ble rapportert i disse to pediatriske studiene med en frekvens på $\geq 10\%$ hos pasienter på et kontinuerlig doseringsregime, er vist i tabell 7. Det bemerkes at pleuraeffusjon ble rapportert hos 7 (5,6 %) av pasientene i denne gruppen, og er derfor ikke inkludert i tabellen.

Tabell 7: Bivirkninger rapportert hos $\geq 10\%$ av pediatriske pasienter med Ph+ ALL behandlet med SPRYCEL på et kontinuerlig doseringsregime i kombinasjon med kjemoterapi (N = 126)^a

Bivirkning	Prosent (%) av pasientene	
	Alle grader	Grad 3/4
Febril nøytropeni	27,0	26,2
Kvalme	20,6	5,6
Oppkast	20,6	4,8
Abdominalmerter	14,3	3,2
Diaré	12,7	4,8
Pyreksi	12,7	5,6
Hodepine	11,1	4,8
Redusert appetitt	10,3	4,8
Fatigue	10,3	0

^a Blant totalt 106 pasienter i den pivotale studien fikk 24 pasienter pulver til mikstur, suspensjon minst én gang. Av disse fikk 8 pasienter utelukkende pulver til mikstur, suspensjon.

Unormale laboratorieprøver

Hematologi

Følgende unormale laboratorieprøver, grad 3 eller 4, ble rapportert hos pasienter som fikk SPRYCEL i en fase III nylig diagnostisert KML studie etter minimum 12 måneders oppfølging: nøytropeni (21 %), trombocytopeni (19 %) og anemi (10 %). Etter minimum 60 måneders oppfølging var kumulativ hyppighet av nøytropeni, trombocytopeni og anemi henholdsvis 29 %, 22 % og 13 %.

Hos pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML behandlet med SPRYCEL som opplevde grad 3 eller 4 myelosuppresjon, inntraff bedring vanligvis etter et kort doseavbrudd og/eller reduksjon og permanent seponering av behandlingen forekom hos 1,6 % av pasientene etter minimum 12 måneders oppfølging. Etter minimum 60 måneders oppfølging var den kumulative hyppigheten av permanent seponering på grunn av grad 3 eller 4 myelosuppresjon 2,3 %.

Hos pasienter med KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling var cytopeni (trombocytopeni, nøytropeni og anemi) et gjennomgående funn. Forekomsten av cytopeni var imidlertid også tydelig avhengig av stadiet av sykdommen. Frekvensen av unormale hematologiske verdier av grad 3 eller 4 er presentert i tabell 8.

Tabell 8: CTC grad 3/4 hematologiske laboratorieavvik i kliniske studier hos pasienter med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling^a

	Kronisk fase (n=165)^b	Akselerert fase (n=157)^c	Myeloid blastfase (n=74)^c	Lymfoid blastfase og Ph+ ALL (n=168)^c
	Prosent (%) av pasientene			
Hematologiske parametre				
Nøytropeni	36	58	77	76
Trombocytopeni	23	63	78	74
Anemi	13	47	74	44

^a Rapporterte resultater fra fase III-studien på doseoptimalisering ved 2 års oppfølging.

^b CA180-034 studieresultater ved anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig.

^c CA180-035 studieresultater ved anbefalt startdose på 140 mg én gang daglig.

CTC grader: nøytropeni (grad 3 $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/l$, grad 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocytopeni (grad 3 $\geq 25 < 50 \times 10^9/l$, grad 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemi (hemoglobin grad 3 $\geq 65 < 80$ g/l, grad 4 < 65 g/l).

Kumulativ grad 3 eller 4 cytopeni blant pasienter behandlet med 100 mg én gang daglig var tilsvarende ved 2 og 5 år. Dette inkluderer nøytropeni (35 % vs. 36 %), trombocytopeni (23 % vs. 24 %) og anemi (13 % vs. 13 %).

Pasienter som opplevde grad 3 eller 4 myelosuppresjon kom seg normalt igjen etter kort opphold i doseringen og/eller dosereduksjon, og permanent seponering av behandlingen forekom hos 5 % av pasientene. De fleste pasientene fortsatte behandlingen uten ytterligere tegn på myelosuppresjon.

Biokjemi

I den nylig diagnostisert kronisk fase KML studien, var grad 3 eller 4 hypofosfatemi rapportert hos 4 % av pasientene som ble behandlet med SPRYCEL og grad 3 eller 4 økning av transaminaser, kreatinin og bilirubin ble rapportert hos ≤ 1 % av pasientene etter minimum 12 måneders oppfølging. Etter minimum 60 måneders oppfølging var den kumulative hyppigheten av grad 3 eller 4 hypofosfatemi 7 %, grad 3 eller 4 økning av kreatinin og bilirubin var 1 % og grad 3 eller 4 økning av transaminaser forble 1 %. Det forekom ingen seponeringer av behandling med SPRYCEL på grunn av disse biokjemiske laboratorieverdiene.

2 års oppfølging

Grad 3 eller 4 forhøyninger av transaminaser eller bilirubin ble rapportert hos 1 % av pasienter med kronisk fase KML (resistens eller intoleranse overfor imatinib), men det ble rapportert forhøyninger med en økt hyppighet på 1 til 7 % av pasienter med fremskreden fase KML og Ph+ ALL. Dette ble vanligvis håndtert med dosereduksjon eller seponering. I fase III doseoptimaliseringsstudien med kronisk fase KML ble det rapportert om grad 3 eller 4 forhøyninger av transaminaser eller bilirubin

hos ≤ 1 % av pasientene, med tilsvarende lav forekomst i de fire behandlingsgruppene. I fase III doseoptimaliseringsstudien med avansert fase KML og Ph+ ALL, ble grad 3 eller 4 forhøyninger av transaminaser eller bilirubin rapportert hos 1 % til 5 % av pasientene på tvers av behandlingsgruppene.

Omtrent 5 % av dasatinibbehandlede pasienter med normale utgangsverdier opplevde forbigående hypokalsemi av grad 3 eller 4 en eller annen gang i løpet av studien. Generelt var det ingen kliniske symptomer forbundet med nedsatt kalsiumnivå. Pasienter som utviklet grad 3 eller 4 hypokalsemi ble bedre med oralt kalsiumtilskudd. Grad 3 eller 4 hypokalsemi, hypokalemi og hypofosfatemi ble rapportert hos pasienter med alle faser av KML, men ble rapportert med en større hyppighet hos pasienter med myeloid eller lymfoid blastfase KML og Ph+ ALL. Grad 3 eller 4 økninger i kreatinin ble rapportert hos < 1 % av pasientene med kronisk fase KML og ble rapportert med en økt frekvens hos 1 til 4 % av pasientene med fremskreden fase KML.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen til SPRYCEL administrert som monoterapi til pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF samsvarte med sikkerhetsprofilen hos voksne. Sikkerhetsprofilen til SPRYCEL administrert i kombinasjon med kjemoterapi til pediatriske pasienter med Ph+ ALL samsvarte med den kjente sikkerhetsprofilen til SPRYCEL hos voksne, samt de forventede effektene av kjemoterapi, med unntak av en lavere hyppighet av pleuraeffusjon hos pediatriske pasienter sammenlignet med voksne.

I de pediatriske KML-studiene samsvarte ratene av laboratorieavvik med den kjente profilen for laboratorieparametre hos voksne.

I de pediatriske ALL-studiene samsvarte ratene av laboratorieavvik med den kjente profilen for laboratorieparametre hos voksne, innenfor konteksten av en pasient med akutt leukemi som får et regime med bakgrunnskjemoterapi.

Spesielle populasjoner

Mens sikkerhetsprofilen av SPRYCEL hos eldre var lik med den hos den yngre populasjonen, er det mer sannsynlig at pasienter på 65 år eller eldre opplever vanlige rapporterte bivirkninger slik som fatigue (utmattelse), pleuraeffusjon, dyspné, hoste, blødning i nedre del av mage-tarmsystemet og appetittforstyrrelser, og mer sannsynlig å oppleve mindre vanlige rapporterte bivirkninger slik som oppblåst mage, svimmelhet, perikardeffusjon, kongestiv hjertesvikt og vektøkning og bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering av SPRYCEL i kliniske studier er begrenset til enkelttilfeller. Den høyeste overdosen på 280 mg per dag i en uke er rapportert hos to pasienter, og begge utviklet en signifikant nedgang i antall blodplater. Siden dasatinib er forbundet med grad 3 eller 4 myelosuppresjon (se pkt. 4.4) skal pasienter som tar mer enn den anbefalte dosen følges nøye for myelosuppresjon, og gis passende støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01E A02

Farmakodynamikk

Dasatinib hemmer aktiviteten av BCR-ABL-kinasen og kinaser av SCR-familien, sammen med et antall andre utvalgte onkogene kinaser, inkludert cKIT, efrinreseptorkinaser (EPH) og PDGF β -reseptor. Dasatinib er en potent, subnanomolar hemmer av BCR-ABL-kinasen med potens ved konsentrasjoner på 0,6-0,8 nM. Det binder seg til både den inaktive og aktive konformasjonen av BCR-ABL-enzymet.

Virkningsmekanisme

In vitro er dasatinib aktiv i leukemiske cellelinjer som representerer varianter av imatinibfølsom og -resistent sykdom. Disse ikke-kliniske studiene viser at dasatinib kan overvinne imatinib-resistens forårsaket av overekspresjon av BCR-ABL, mutasjoner i BCR-ABL-kinasens domene, aktivisering av alternative signalveier som inkluderer kinaser av SCR-familien (LYB, HCK), samt overekspresjon av multidrug resistens (MDR)-genet. I tillegg hemmer dasatinib kinaser av SCR-familien ved subnanomolare konsentrasjoner.

I separate *in vivo*-eksperimenter med murine KML-modeller, forebygget dasatinib utvikling av kronisk KML til blastfase, og forlenget overlevelsestiden hos mus med pasientderiverede KML-cellelinjer voksende på forskjellige steder, inkludert i sentralnervesystemet.

Klinisk effekt og sikkerhet

I fase I-studien ble hematologisk og cytogenetisk respons observert i alle faser av KML og i Ph+ ALL hos de første 84 pasientene som ble behandlet og fulgt opp i opptil 27 måneder. Responsene var varige i alle faser av KML og Ph+ ALL.

Fire kliniske en-arms, ikke-kontrollerte, åpne fase II-studier ble utført for å bestemme sikkerhet og effekt av dasatinib hos pasienter med KML i kronisk fase, akselerert fase eller myeloid blastfase, som enten var resistente eller intolerante overfor imatinib. En randomisert ikke-komparativ studie ble utført hos pasienter i kronisk fase hvor startbehandling med 400 eller 600 mg imatinib ikke ga tilstrekkelig effekt. Startdosen var 70 mg dasatinib 2 ganger daglig. Dosejusteringer for å bedre effekt eller for å håndtere toksisitet (se pkt. 4.2) var tillatt.

To randomiserte, åpne fase III-studier ble utført for å evaluere effekten av dasatinib administrert én gang daglig sammenlignet med dasatinib administrert to ganger daglig. I tillegg ble en åpen, randomisert komparativ fase III-studie gjennomført hos voksne pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML.

Vurderinger av effekten av dasatinib er basert på hematologiske og cytogenetiske responsrater. Varigheten av responsen og estimerte overlevelsesserater gir ytterligere bevis for den kliniske fordelene av dasatinib.

Totalt 2712 pasienter ble evaluert i kliniske studier, av disse var 23 % $\geq$ 65 år og 5 % var $\geq$ 75 år.

KML i kronisk fase - nylig diagnostisert

En internasjonal, åpen, multisenter, randomisert, komparativ fase III-studie ble utført hos voksne pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML. Pasientene ble randomisert til å få enten 100 mg SPRYCEL én gang daglig eller 400 mg imatinib én gang daglig. Det primære endepunktet var graden av komplett cytogenetisk respons (cCCyR) bekreftet innen 12 måneder. Sekundære endepunkter varighet av tid med cCCyR (måling på responsvarigheten), tid til cCCyR, grad av molekylær hovedrespons (MMR), tid til MMR, progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Andre relevante effekt resultater inkluderte CCyR og grad av komplett molekylær respons (CMR). Denne studien er pågående.

Totalt 519 pasienter ble randomisert til en behandlingsgruppe: 259 til SPRYCEL og 260 til imatinib. Egenskaper ved baseline var velbalansert mellom de to behandlingsgruppene i forhold til alder (medianalder var 46 år for SPRYCEL-gruppen og 49 år for imatinib-gruppen, hvor henholdsvis 10 % og 11 % av pasientene var 65 år eller eldre), kjønn (kvinner henholdsvis 44 % og 37 %) og folkeslag (henholdsvis 51 % og 55 % kauasiere; 42 % og 37 % asiater). Ved baseline var fordelingen av Hasford Score lik i SPRYCEL og imatinibbehandlingsgruppene (lav risiko henholdsvis: 33 % og 34 %; intermediær risiko henholdsvis 48 % og 47 %; høy risiko henholdsvis: 19 % og 19 %).

Oppfølging i minimum 12 måneder viste at 85 % av pasientene som ble randomisert til SPRYCEL-gruppen og 81 % av pasientene som ble randomisert til imatinib-gruppen fortsatt fikk førstelinjebehandling. Seponering innen 12 måneder på grunn av sykdomsprogresjon forekom hos 3 % av pasientene som ble behandlet med SPRYCEL og 5 % av pasientene som ble behandlet med imatinib.

Oppfølging i minimum 60 måneder viste at 60 % av pasientene som ble randomisert til SPRYCEL-gruppen og 63 % av pasientene som ble randomisert til imatinib-gruppen fortsatt fikk førstelinjebehandling. Seponering innen 60 måneder på grunn av sykdomsprogresjon forekom hos 11 % av pasientene som ble behandlet med SPRYCEL og 14 % av pasientene som ble behandlet med imatinib.

Effektresultatene er presentert i tabell 9. En statistisk signifikant større andel av pasientene i SPRYCEL-gruppen oppnådde en cCCyR sammenlignet med pasientene i imatinib-gruppen innenfor de første 12 månedene av behandlingen. Effekten av SPRYCEL ble konsekvent påvist i de ulike subgruppene, inkludert alder, kjønn og baseline Hasford Score.

Tabell 9: Effektresultater fra en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML

	SPRYCEL n=259	imatinib n=260	p-verdi
Responstrate (95 % KI)			
Cytogenetisk respons innenfor 12 måneder			
cCCyR ^a	76,8 % (71,2–81,8)	66,2 % (60,1–71,9)	p < 0,007*
CCyR ^b	85,3 % (80,4–89,4)	73,5 % (67,7–78,7)	—
innenfor 24 måneder			
cCCyR ^a	80,3 %	74,2 %	—
CCyR ^b	87,3 %	82,3 %	—
innenfor 36 måneder			
cCCyR ^a	82,6 %	77,3 %	—
CCyR ^b	88,0 %	83,5 %	—
innenfor 48 måneder			
cCCyR ^a	82,6 %	78,5 %	—
CCyR ^b	87,6 %	83,8 %	—
innenfor 60 måneder			
cCCyR ^a	83,0 %	78,5 %	—
CCyR ^b	88,0 %	83,8 %	—
Molekylær hovedrespons^c			
12 måneder	52,1 % (45,9–58,3)	33,8 % (28,1–39,9)	p < 0,00003*
24 måneder	64,5 % (58,3–70,3)	50 % (43,8–56,2)	—
36 måneder	69,1 % (63,1–74,7)	56,2 % (49,9–62,3)	—
48 måneder	75,7 % (70,0–80,8)	62,7 % (56,5–68,6)	—
60 måneder	76,4 % (70,8–81,5)	64,2 % (58,1–70,1)	p=0,0021
Hazard ratio (HR)			
innenfor 12 måneder (99,99 % KI)			
Tid-til cCCyR	1,55 (1,0–2,3)		p < 0,0001*
Tid-til MMR	2,01 (1,2–3,4)		p < 0,0001*
cCCyR varighet	0,7 (0,4–1,4)		p < 0,035
innenfor 24 måneder (95 % KI)			
Tid-til cCCyR	1,49 (1,22–1,82)		—
Tid-til MMR	1,69 (1,34–2,12)		—
cCCyR varighet	0,77 (0,55–1,10)		—
innenfor 36 måneder (95 % KI)			
Tid-til cCCyR	1,48 (1,22–1,80)		—
Tid-til MMR	1,59 (1,28–1,99)		—
cCCyR varighet	0,77 (0,53–1,11)		—
innenfor 48 måneder (95 % KI)			
Tid-til cCCyR	1,45 (1,20–1,77)		—
Tid-til MMR	1,55 (1,26–1,91)		—
cCCyR varighet	0,81 (0,56–1,17)		—
innenfor 60 måneder (95 % KI)			
Tid-til cCCyR	1,46 (1,20–1,77)		p=0,0001
Tid-til MMR	1,54 (1,25–1,89)		p < 0,0001
cCCyR varighet	0,79 (0,55–1,13)		p=0,1983

^a Bekreftet komplett cytogenetisk respons (cCCyR) er definert som respons notert ved to etterfølgende anledninger (minst 28 dager i mellom).

^b Komplette cytogenetiske respons (CCyR) er basert på en enkel cytogenetisk evaluering av beinmarg.

^c Molekylær hovedrespons (når som helst) var definert som BCR-ABL ratio ≤ 0,1 % ved RQ-PCR av perifere blodprøver standardisert med internasjonal skala. Dette er kumulative rater som representerer minimum oppfølging for den spesifiserte tidsperioden.

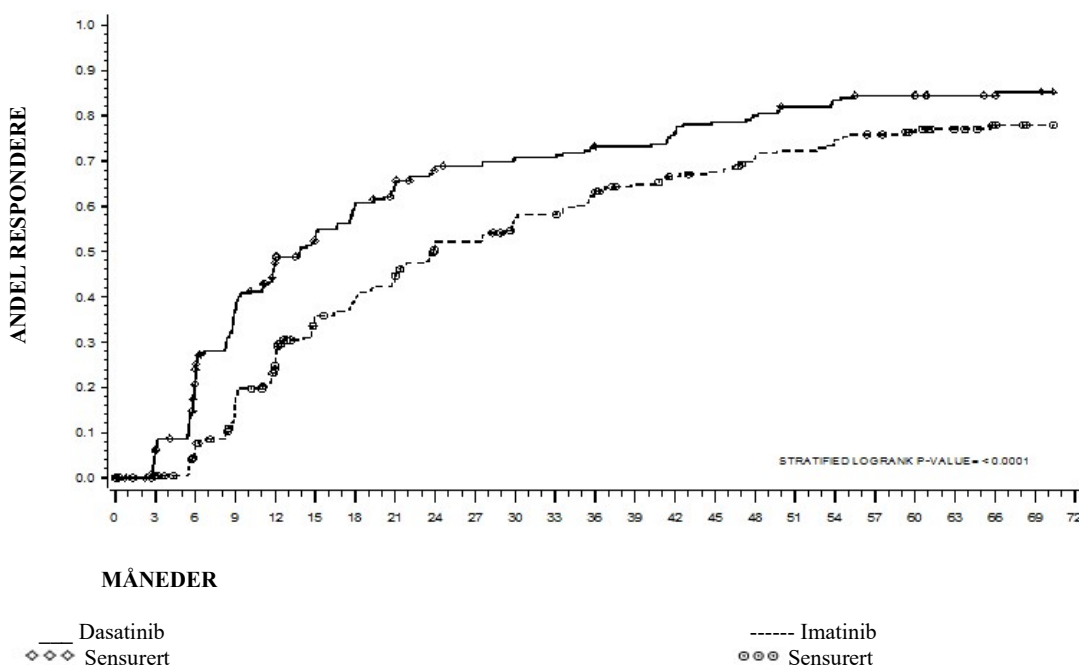
*Tilpasset Hasford Score og indikerte statistisk signifikans ved et predefinert nominalnivå av signifikans.

KI = konfidensintervall

Etter 60 måneders oppfølging var median tid til cCCyR 3,1 måneder i SPRYCEL-gruppen og 5,8 måneder i imatinib-gruppen hos pasienter med en komplett CCyR. Median tid til MMR etter 60 måneders oppfølging var 9,3 måneder i SPRYCEL-gruppen og 15,0 måneder i imatinib-gruppen hos pasienter med en MMR. Disse resultatene stemmer overens med resultatene ved 12, 24 og 36 måneder.

Tid til MMR er vist grafisk i figur 1. Tid til MMR var gjennomgående kortere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib.

Figur 1: Kaplan-Meier kurve for tid til molekyllær hovedrespons (MMR)

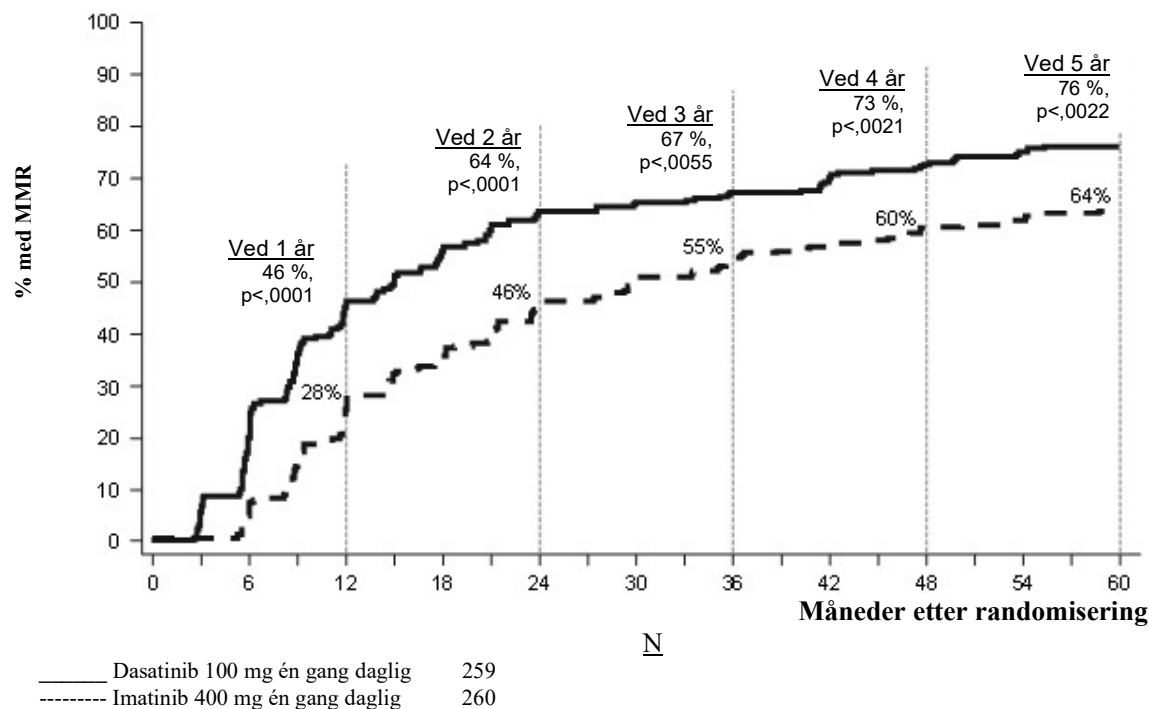


GRUPPE	# RESPONDERE / # RANDOMISERT	HAZARD RATIO (95 % KI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib over imatinib (1,25-1,89)		1,54

Raten av cCCyR i SPRYCEL- og imatinibbehandlingsgruppene var i overensstemmelse med primært endepunkt henholdsvis innenfor 3 måneder (54 % og 30 %), 6 måneder (70 % og 56 %), 9 måneder (75 % og 63 %), 24 måneder (80 % og 74 %), 36 måneder (83 % og 77 %), 48 måneder (83 % og 79 %) og 60 måneder (83 % og 79 %). Raten av MMR i SPRYCEL og imatinibbehandlingsgruppene var også i overensstemmelse med det primære endepunktet henholdsvis innenfor 3 måneder (8 % og 0,4 %), 6 måneder (27 % og 8 %), 9 måneder (39 % og 18 %), 12 måneder (46 % og 28 %), 24 måneder (64 % og 46 %), 36 måneder (67 % og 55 %), 48 måneder (73 % og 60 %) og 60 måneder (76 % og 64 %).

MMR andel ved spesifikke tidspunkter er vist grafisk i figur 2. Andel MMR var gjennomgående høyere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib.

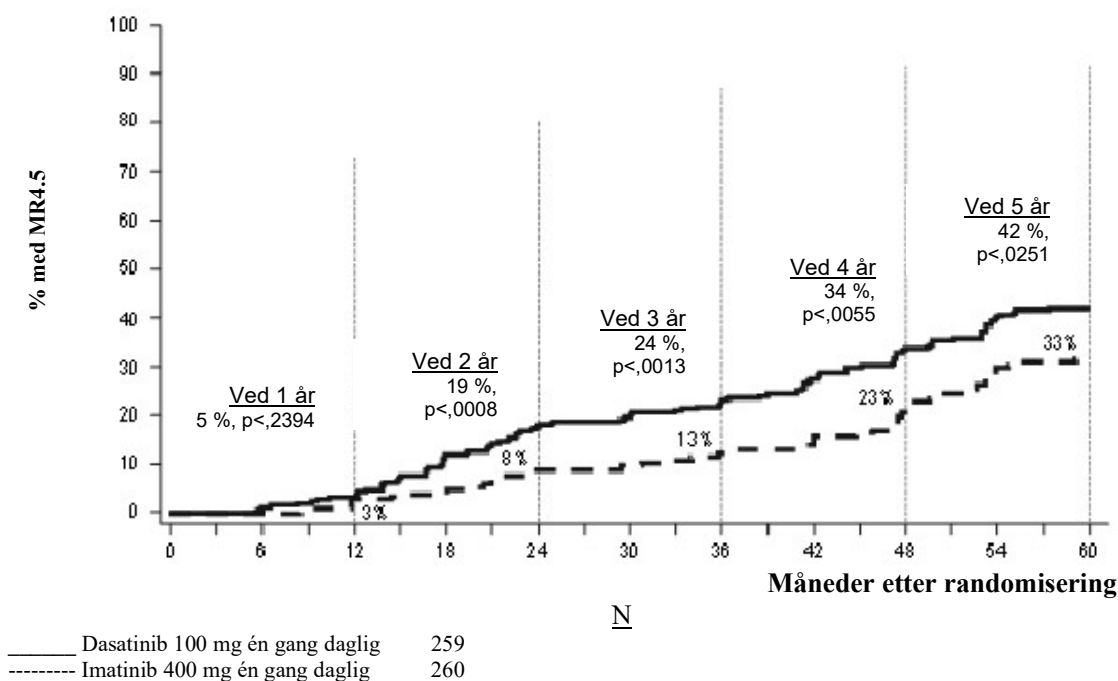
Figur 2: MMR andel over tid – alle randomiserte pasienter i en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML



Andelen pasienter som oppnådde en BCR-ABL ratio på $\leq 0,01$ % (4-log reduksjon) når som helst, var høyere i SPRYCEL-gruppen sammenlignet med imatinib-gruppen (54,1 % versus 45 %). Andelen pasienter som oppnådde en BCR-ABL ratio på $\leq 0,0032$ % (4,5-log reduksjon) når som helst, var høyere i SPRYCEL-gruppen sammenlignet med imatinib-gruppen (44 % versus 34 %).

MR4,5 andel over tid er vist grafisk i figur 3. Andel av MR4,5 over tid var gjennomgående høyere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib.

Figur 3: MR4,5 andel over tid – alle randomiserte pasienter i en fase III-studie av nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML



Raten av MMR til enhver tid i hver risikogruppe basert på Hasford score, var høyere i SPRYCEL-gruppen sammenlignet med imatinib-gruppen (lav risiko: 90 % og 69 %, middels risiko: 71 % og 65 %, høy risiko: 67 % og 54 %, henholdsvis).

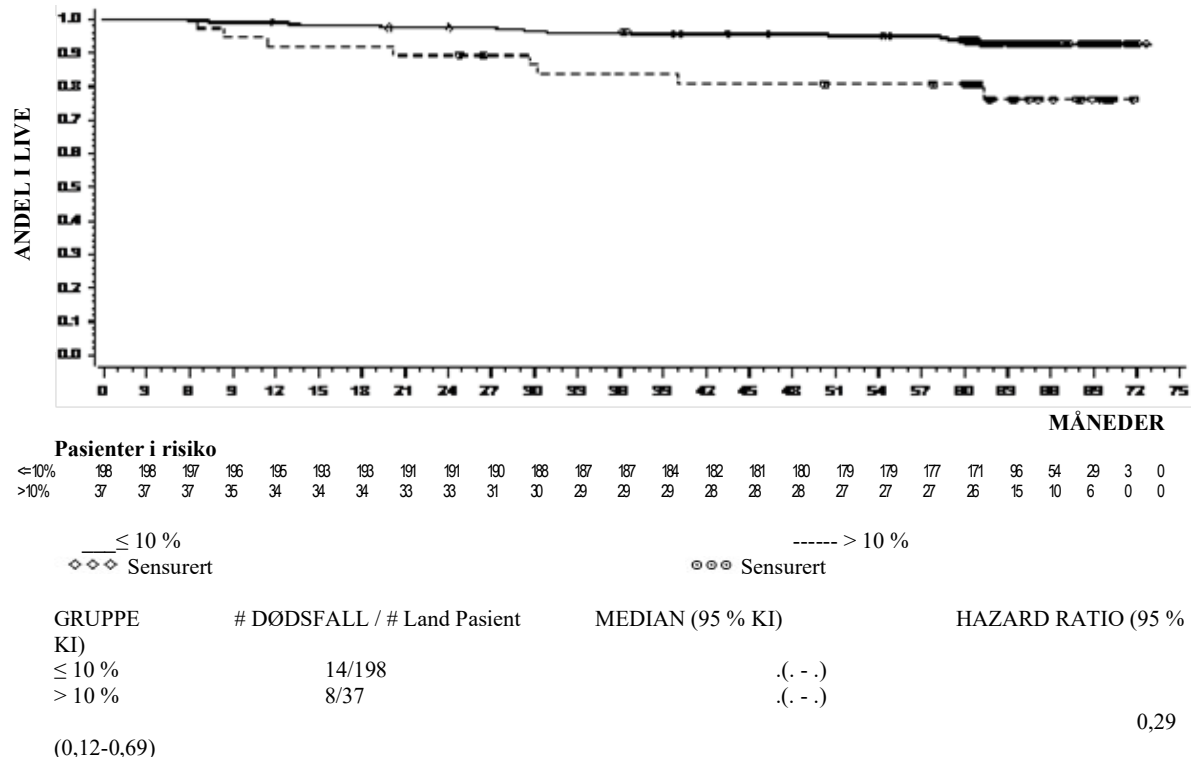
I en tilleggsanalyse oppnådde flere pasienter som ble behandlet med dasatinib (84 %) tidlig molekylær respons (definert som BCR-ABL-nivåer ≤ 10 % ved 3 måneder) sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib (64 %). Pasientene som oppnådde tidlig molekylær respons hadde en lavere risiko for transformasjon, høyere rate av progresjonsfri overlevelse (PFS) og høyere rate av total overlevelse (OS), som vist i tabell 10.

Tabell 10: Dasatinib pasienter med BCR-ABL ≤ 10 % og > 10 % ved 3 måneder

Dasatinib N=235	Pasienter med BCR-ABL ≤ 10 % ved 3 måneder	Pasienter med BCR-ABL > 10 % ved 3 måneder
Antall pasienter (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformasjon ved 60 måneder, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Raten av PFS ved 60 måneder (95 % KI)	92,0 % (89,6, 95,2)	73,8 % (52,0, 86,8)
Raten av OS ved 60 måneder (95 % KI)	93,8 % (89,3, 96,4)	80,6 % (63,5, 90,2)

Andel total overlevelse (OS) ved spesifikke tidspunkter er vist grafisk i figur 4. Andel OS var gjennomgående høyere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib og som oppnådde BCR-ABL nivå ≤ 10 % ved 3 måneder enn de som ikke oppnådde det.

Figur 4: Landmark plot for totaloverlevelse (OS) for dasatinib ved BCR-ABL nivå ($\leq 10\%$ eller $> 10\%$) ved 3 måneder i en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML



Sykdomsprogresjon ble definert som stigning i antall hvite blodceller til tross for hensiktsmessig behandling, tap av CHR, delvis CyR eller CCyR, progresjon til akselerert fase eller blastfase eller død. Den estimerte 60 måneder PFS-raten var 88,9 % (KI: 84 %-92,4 %) for både dasatinib- og imatinibbehandlingsgruppene. Transformasjon til akselerert fase eller blastfase forekom hos færre dasatinibbehandlede pasienter (n=8, 3 %) sammenlignet med imatinibbehandlede pasienter (n=15, 5,8 %) ved 60 måneder. Den estimerte 60 måneders overlevelsesraten for dasatinib- og imatinibbehandlede pasienter var henholdsvis 90,9 % (KI: 86,6 %-93,8 %) og 89,6 % (KI: 85,2 %-92,8 %). Det var ingen forskjell i OS (HR 1,01, 95 % KI: 0,58-1,73, p=0,9800) og PFS (HR 1,00, 95 % KI: 0,58-1,72, p=0,9998) mellom dasatinib og imatinib.

BCR-ABL sekvensering ble utført på tilgjengelige blodprøver fra pasienter som rapporterte om sykdomsprogresjon eller som avsluttet behandling med dasatinib- eller imatinib. Tilsvarende forekomst av mutasjon ble observert i begge behandlingsgruppene. De observerte mutasjonene blant pasienter behandlet med dasatinib var T315I, F317I/L og V299L. I gruppen som ble behandlet med imatinib ble et annet spekter av mutasjoner observert. Dasatinib ser ikke ut til, basert på *in vitro*-data, å være aktiv overfor T315I-mutasjonen.

Kronisk fase KML - Resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling

To kliniske studier ble utført på pasienter som var resistente eller intolerante overfor imatinib; primært endepunkt for effekt i disse studiene var "major" cytogenetisk respons (MCyR):

Studie 1

En åpen, randomisert, ikke-komparativ multisenterstudie ble utført hos pasienter som ikke hadde tilstrekkelig effekt av startbehandling med 400 eller 600 mg imatinib. De ble randomisert (2:1) til enten dasatinib (70 mg to ganger daglig) eller imatinib (400 mg to ganger daglig). Det var tillatt å bytte over til den andre behandlingsgruppen hvis pasienten viste tegn på sykdomsprogresjon eller intoleranse som ikke kunne håndteres med dosejusteringer. Det primære endepunkt var MCyR ved 12 uker. Resultater fra 150 pasienter er tilgjengelig: 101 ble randomisert til dasatinib og 49 til imatinib

(alle var resistente overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til randomisering var 64 måneder i dasatinib-gruppen og 52 måneder i imatinib-gruppen. Alle pasientene var tungt behandlet på forhånd. Med imatinib ble komplett hematologisk respons (CHR) på forhånd oppnådd hos 93 % av pasientene, og MCyR ble på forhånd oppnådd hos 28 % og 29 % av pasientene i henholdsvis dasatinib og imatinib-gruppen.

Median varighet av behandlingen var 23 måneder for dasatinib (med 44 % av pasientene til nå behandlet i > 24 måneder) og 3 måneder for imatinib (med 10 % av pasientene til nå behandlet i > 24 måneder). Nittitre av pasientene i dasatinib-gruppen og 82 % av pasientene i imatinib-gruppen oppnådde CHR før behandlingsbytte.

Ved 3 måneder ble MCyR oftere oppnådd i dasatinib-gruppen (36 %) enn i imatinib-gruppen (29 %). Videre ble komplett cytogenetisk respons (CCyR) oppnådd hos 22 % av pasientene i dasatinib-gruppen, mens kun 8 % oppnådde CCyR i imatinib-gruppen. Med lengre behandling og oppfølging (median tid på 24 måneder) ble MCyR oppnådd hos 53 % av de dasatinibbehandlede pasientene (CCyR hos 44 %) og 33 % av de imatinibbehandlede pasientene (CCyR hos 18 %) før behandlingsbytte. Blant pasientene som hadde fått imatinib 400 mg før de inngikk i studien ble MCyR oppnådd hos 61 % av pasientene i dasatinib-gruppen og 50 % i imatinib-gruppen.

Basert på Kaplan-Meier-estimer var andelen pasienter som opprettholdt MCyR i 1 år 92 % (95 % KI: [85 %-100 %]) for dasatinib (CCyR 97 %, 95 % KI: [92 %-100 %]) og 74 % (95 % KI: [49 %-100 %]) for imatinib (CCyR 100 %). Andelen av pasienter som opprettholdt MCyR i 18 måneder var 90 % (95 % KI: [82 %-98 %]) for dasatinib (CCyR 94 %, 95 % KI: [87 %-100 %]) og 74 % (95 % KI: [49 %-100 %]) for imatinib (CCyR 100 %).

Basert på Kaplan-Meier-estimer var andelen av pasienter som hadde progresjonfri overlevelse (PFS) i 1 år 91 % (95 % KI: [85 %-97 %]) for dasatinib og 73 % (95 % KI: [54 %-91 %]) for imatinib. Andelen pasienter som hadde PFS etter 2 år var 86 % (95 % KI: [78 %-93 %]) for dasatinib og 65 % (95 % KI: [43 %-87 %]) for imatinib.

Totalt 43 % av pasientene i dasatinib-gruppen og 82 % i imatinib-gruppen hadde behandlingssvikt, definert som sykdomsprogresjon eller bytte over til den andre behandlingsgruppen (manglende effekt, intoleranse overfor studielegemidlet etc.).

Andelen av stor molekylær respons (definert som BCR-ABL/kontrolltranskripter $\leq 0,1$ % ved RQ-PCR i perifere blodprøver) før behandlingsbytte var 29 % for dasatinib og 12 % for imatinib.

Studie 2

En åpen, enarmet multisenterstudie ble utført hos pasienter som var intolerante eller resistente overfor imatinib (dvs. pasienter som opplevde betydelig toksisitet som forhindret videre behandling med imatinib).

Totalt 387 pasienter fikk dasatinib 70 mg to ganger daglig (288 resistente og 99 intolerante). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 61 måneder. Størstedelen av pasientene (53 %) hadde tidligere vært behandlet med imatinib i mer enn 3 år. De fleste av de resistente pasientene (72 %) hadde fått imatinib i dosering > 600 mg. I tillegg til imatinib hadde 35 % av pasientene tidligere fått cytotoksisk kjemoterapi, 65 % hadde tidligere fått interferon og 10 % hadde tidligere gjennomgått stamcelletransplantasjon. Trettiåtte prosent av pasientene hadde ved oppstart påviste mutasjoner som er kjent for å medføre imatinib-resistens. Median varighet av behandling med dasatinib var 24 måneder, og 51 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Resultater vedrørende effekt presenteres i tabell 11. MCyR ble oppnådd hos 55 % av de imatinib-resistente pasientene og 82 % av de imatinib-intolerante pasientene. Med minimum 24 måneders oppfølgingstid hadde 21 av de 240 pasientene som hadde oppnådd MCyR hatt progresjon, og median varighet av MCyC var fortsatt ikke oppnådd.

Basert på Kaplan-Meier-estimer opprettholdt 95 % (95 % KI: [92 %-98 %]) av pasientene MCyR i 1 år og 88 % (95 % KI: [83 %-93 %]) opprettholdt MCyR i 2 år. Andelen av pasienter som opprettholdt CCyR i 1 år var 97 % (95 % KI: [94 %-99 %]) og i 2 år 90 % (95 % KI: [86 %-95 %]). Førtito prosent av de imatinib-resistente pasientene uten tidligere MCyR overfor imatinib (n=188) oppnådde en MCyR med dasatinib.

Det var 45 forskjellige BCR-ABL-mutasjoner hos 38 % av pasientene som ble innrullert i denne studien. Fullstendig hematologisk respons eller MCyR ble oppnådd hos pasienter som skjulte en rekke av BCR-ABL-mutasjonene assosiert med imatinib-resistens, bortsett fra T315I. Andelen med MCyR etter 2 år var sammenlignbare uavhengig av om pasientene hadde noen BCR-ABL-mutasjoner, P-loop-mutasjoner eller ingen mutasjoner (henholdsvis 63 %, 61 % og 62 %) ved oppstart.

Blant imatinib-resistente pasienter var estimert andel PFS 88 % (95 % KI: [84 %-92 %]) ved 1 år og 75 % (95 % KI: [69 %-81 %]) etter 2 år. Blant imatinib-intolerante pasienter var estimert andel PFS 98 % (95 % KI: [95 %-100 %]) ved 1 år og 94 % (95 % KI: [88 %-99 %]) etter 2 år.

Andelen stor molekylær respons ved 24 måneder var 45 % (35 % for imatinib-resistente pasienter og 74 % for imatinib-intolerante pasienter).

KML i akselerert fase

En åpen enarmet multisenterstudie ble utført på pasienter som var intolerante eller resistente overfor imatinib. Totalt 174 pasienter fikk dasatinib i doseringen 70 mg to ganger daglig (161 resistente og 13 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 82 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 14 måneder, og 31 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen stor molekylær respons (vurdert hos 41 pasienter med en CCyR) var 46 % ved 24 måneder. Ytterligere resultater vedrørende effekt presenteres i tabell 11.

KML i myelogen blastfase

En åpen enarmet multisenterstudie ble utført på pasienter som var intolerante eller resistente overfor imatinib. Totalt 109 pasienter fikk dasatinib i doseringen 70 mg to ganger daglig (99 resistente og 10 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 48 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 3,5 måneder, og 12 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen stor molekylær respons (vurdert hos 19 pasienter med en CCyR) var 68 % ved 24 måneder. Ytterligere resultater vedrørende effekt presenteres i tabell 11.

Lymfoid blastfase KML og Ph+ ALL

En åpen enarmet multisenterstudie ble utført hos pasienter med KML i lymfoid blastfase eller Ph+ ALL, som var resistente eller intolerante mot imatinibbehandling. Totalt 48 pasienter med KML i lymfoid blastfase fikk dasatinib i doseringen 70 mg to ganger daglig (42 resistente og 6 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 28 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 3 måneder, og 2 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen stor molekylær respons (alle 22 behandlede pasienter med en CCyR) var 50 % ved 24 måneder. I tillegg fikk 46 pasienter med Ph+ ALL dasatinib i doseringen 70 mg to ganger daglig (44 resistente og 2 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 18 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 3 måneder, og 7 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen stor molekylær respons (alle 25 behandlede pasienter med en CCyR) var 52 % ved 24 måneder. Ytterligere resultater vedrørende effekt presenteres i tabell 11. Det ble registrert at ”major” hematologisk respons (MaHR) som regel ble oppnådd raskt (de fleste innen 35 dager fra oppstart med dasatinib hos pasienter med KML i lymfoid blastfase, og innen 55 dager hos pasienter med Ph+ ALL).

Tabell 11: Effekt i enarmede kliniske fase II-studier med SPRYCEL^a

	Kronisk (n=387)	Akselerert (n=174)	Myeloid blast (n=109)	Lymfoid blast (n=48)	Ph+ ALL (n=46)
Hematologisk responsrate^b (%)					
MaHR (95 % KI)	n/a	64 % (57-72)	33 % (24-43)	35 % (22-51)	41 % (27-57)
CHR (95 % KI)	91 % (88-94)	50 % (42-58)	26 % (18-35)	29 % (17-44)	35 % (21-50)
NEL (95 % KI)	n/a	14 % (10-21)	7 % (3-14)	6 % (1-17)	7 % (1-18)
Varighet av MaHR (%; Kaplan-Meier-estimer)					
1 år	n/a	79 % (71-87)	71 % (55-87)	29 % (3-56)	32 % (8-56)
2 år	n/a	60 % (50-70)	41 % (21-60)	10 % (0-28)	24 % (2-47)
Cytogenetisk respons^c (%)					
MCyR (95 % KI)	62 % (57-67)	40 % (33-48)	34 % (25-44)	52 % (37-67)	57 % (41-71)
CCyR (95 % KI)	54 % (48-59)	33 % (26-41)	27 % (19-36)	46 % (31-61)	54 % (39-69)
Overlevelse (%; Kaplan-Meier-estimer)					
Progresjonsfri	91 %	64 % (57-72)	35 %	14 % (3-25)	21 % (9-34)
1 år	(88-94)		(25-45)		
2 år	80 % (75-84)	46 % (38-54)	20 % (11-29)	5 % (0-13)	12 % (2-23)
Total	97 %	83 % (77-89)	48 %	30 % (14-47)	35 % (20-51)
1 år	(95-99)		(38-59)		
2 år	94 % (91-97)	72 % (64-79)	38 % (27-50)	26 % (10-42)	31 % (16-47)

Data beskrevet i tabellen ovenfor er fra studier hvor det ble brukt en startdose på 70 mg to ganger daglig. Se pkt. 4.2 for anbefalt startdose.

^a De uthevede tallene er resultatene for primære endepunkt.

^b Hematologiske responskriterier (alle responser bekreftet etter 4 uker): Stor ("major") hematologisk respons: (MaHR) = fullstendig hematologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukemi (NEL).

CHR (kronisk KML): hvite blodceller (WBC) ≤ institusjonens UNL, blodplater < 450 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramedullær sykdom.

CHR (fremskreden KML/Ph+ ALL): hvite blodceller (WBC) ≤ institusjonens UNL, nøytrofile ≥ 1000/mm³, blodplater ≥ 100 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i beinmarg ≤ 5 %, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramedullær sykdom.

NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC ≥ 500/mm³ og < 1000/mm³, eller blodplater ≥ 20 000/mm³ og ≤ 100 000/mm³.

^c Cytogenetiske responskriterier: fullstendig (0 % Ph+ metafaser) eller partiell (> 0 %-35 %). MCyR (0 %-35 %) kombinerer både fullstendig og partiell respons.

n/a = ikke relevant, KI = konfidensintervall, ULN = område for øvre normalverdi.

Utfallet hos pasienter med beinmargstransplantasjon etter dasatinibbehandlingen er ikke fullstendig evaluert.

Kliniske fase III-studier hos pasienter med KML i kronisk, akselerert eller myeloid blastfase, og Ph+ ALL som var resistente eller intolerante overfor imatinib

To randomiserte, åpne studier ble utført for å evaluere effekten av dasatinib gitt en gang daglig sammenlignet med dasatinib gitt to ganger daglig. Resultatene som beskrives nedenfor er basert på minimum 2 års og 7 års oppfølging etter oppstart av dasatinibbehandlingen.

Studie 1

I studien på kronisk fase KML var primært endepunkt MCyR hos imatinib-resistente pasienter. Viktigste sekundære endepunkt var MCyR av totalt daglig dosenivå hos de imatinib-resistente pasientene. Andre sekundære endepunkter inkluderte varighet av MCyR, PFS (progresjonsfri overlevelse) og samlet overlevelse. Totalt 670 pasienter, hvorav 497 imatinib-resistente, ble randomisert i grupper på dasatinib 100 mg en gang daglig, 140 mg en gang daglig, 50 mg to ganger daglig eller 70 mg to ganger daglig. Median behandlingsvarighet for alle pasienter som fortsatt var på behandling med minst 5 år oppfølging (n=205) var 59 måneder (variasjon 28-66 måneder). Median behandlingsvarighet for alle pasienter ved 7 års oppfølging var 29,8 måneder (variasjon < 1-92,9 måneder).

Det ble oppnådd effekt i alle dasatinibbehandlingsgruppene. Skjemaet med dosering en gang daglig viste sammenlignbar effekt (ikke dårligere) med skjemaet med dosering to ganger daglig på det primære effektendepunktet (forskjell i MCyR 1,9 %, 95 % konfidensintervall [-6,8 %-10,6 %]), imidlertid viste regimet med 100 mg én gang daglig forbedring i sikkerhet og tolerabilitet. Resultatene på effekt er presentert i tabell 12 og 13.

Tabell 12: Effekt av SPRYCEL i fase III-studien på doseoptimalisering: imatinib-resistente eller -intolerante kronisk fase KML (2-års resultater) pasienter^a

Alle pasienter	n=167
Imatinib-resistente pasienter	n=124
Hematologisk responsrate ^b (%) (95 % KI)	
CHR	92 % (86–95)
Cytogenetisk respons ^c (%) (95 % KI)	
MCyR	
Alle pasienter	63 % (56–71)
Imatinib-resistente pasienter	59 % (50–68)
CCyR	
Alle pasienter	50 % (42–58)
Imatinib-resistente pasienter	44 % (35–53)
Molekylær hovedrespons hos pasienter som oppnår CCyR ^d (%) (95 % KI)	
Alle pasienter	69 % (58–79)
Imatinib-resistente pasienter	72 % (58–83)

^a Resultater rapportert ved anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig.

^b Hematologiske responskriterier (alle responser bekreftet etter 4 uker): Fullstendig hematologisk respons (CHR) (kronisk KML): WBC ≤ institusjonens øvre normalverdi ULN, blodplater < 450 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramedullær sykdom.

^c Cytogenetisk responskriterier: fullstendig (0 % Ph+ metafaser) eller partiell (> 0 %–35 %). MCyR (0 %–35 %) kombinerer både fullstendige og partielle responser.

^d Hovedkriterier for molekylær respons: Definert som BCR-ABL/kontrolltranskripter ≤ 0,1 % ved RQ-PCR i perifere blodprøver.

Tabell 13: Langtidseffekt av SPRYCEL i fase III-studien på doseoptimalisering: imatinib-resistente eller -intolerante kronisk fase KML pasienter^a

	Minimum oppfølgingsperiode			
	1 år	2 år	5 år	7 år
Molekylær hovedrespons				
Alle pasienter	NA	37 % (57/154)	44 % (71/160)	46 % (73/160)
Imatinib-resistente pasienter	NA	35 % (41/117)	42 % (50/120)	43 % (51/120)
Imatinib-intolerante pasienter	NA	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)
Progresjonsfri overlevelse^b				
Alle pasienter	90 % (86-95)	80 % (73, 87)	51 % (41, 60)	42 % (33, 51)
Imatinib-resistente pasienter	88 % (82, 94)	77 % (68, 85)	49 % (39, 59)	39 % (29, 49)
Imatinib-intolerante pasienter	97 % (92, 100)	87 % (76, 99)	56 % (37, 76)	51 % (32, 67)
Totaloverlevelse				
Alle pasienter	96 % (93, 99)	91 % (86, 96)	78 % (72, 85)	65 % (56, 72)
Imatinib-resistente pasienter	94 % (90, 98)	89 % (84, 95)	77 % (69, 85)	63 % (53, 71)
Imatinib-intolerante pasienter	100 % (100, 100)	95 % (88, 100)	82 % (70, 94)	70 % (52, 82)

^a Rapporterte resultater ved anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig.

^b Progresjon ble definert som økning i WBC antall, tap av CHR eller MCyR, ≥ 30 % økning i Ph+ metafaser, bekreftet AP/BP sykdom eller død. PFS ble analysert etter intent-to-treat prinsippet og pasientene ble fulgt til hendelser inkludert påfølgende terapi.

Basert på Kaplan-Meier-estimatene var andelen av pasienter behandlet med dasatinib 100 mg én gang daglig og som opprettholdt MCyR i 18 måneder, 93 % (95 % KI: [88 %-98 %]).

Effekt ble også vurdert hos pasienter som var intolerante overfor imatinib. I denne pasientgruppen som fikk 100 mg én gang daglig, ble MCyR oppnådd hos 77 % og CCyR hos 67 %.

Studie 2

I studien på avansert fase KML og Ph+ ALL var primært endepunkt MaHR. Totalt 611 pasienter ble randomisert i grupper som enten fikk dasatinib 140 mg en gang daglig eller 70 mg to ganger daglig. Median behandlingsvarighet var ca. 6 måneder (variasjon < 0,03-31 måneder).

Skjemaet med dosering en gang daglig viste sammenlignbar effekt (ikke dårligere) med skjemaet for dosering to ganger daglig på primært endepunkt for effekt (forskjell i MaHR 0,8 %; 95 % konfidensintervall [-7,1 %-8,7 %]), imidlertid viste regimet 140 mg én gang daglig forbedret sikkerhet og tolerabilitet.

Responsrater er presentert i tabell 14.

Tabell 14: Effekten av SPRYCEL i fase III-studien på doseoptimalisering: fremskreden fase KML og Ph+ ALL (2-års resultater)^a

	Akselerert (n=158)	Myeloid blast (n=75)	Lymfoid blast (n=33)	Ph+ ALL (n=40)
MaHR^b				
(95 % KI)	66 % (59-74)	28 % (18-40)	42 % (26-61)	38 % (23-54)
CHR^b				
(95 % KI)	47 % (40-56)	17 % (10-28)	21 % (9-39)	33 % (19-49)
NEL^b				
(95 % KI)	19 % (13-26)	11 % (5-20)	21 % (9-39)	5 % (1-17)
MCyR^c				
(95 % KI)	39 % (31-47)	28 % (18-40)	52 % (34-69)	70 % (54-83)
CCyR				
(95 % KI)	32 % (25-40)	17 % (10-28)	39 % (23-58)	50 % (34-66)

^a Rapporterte resultater ved anbefalt startdose på 140 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

^b Hematologiske responskriterier (alle responser bekreftet etter 4 uker): Hematologisk hovedrespons (MaHR) = fullstendig hematologisk respons (CHR) + ingen bevis for leukemi (NEL).

CHR: WBC ≤ institusjonens øvre normalverdi ULN, ANC ≥ 1000/mm³, blodplater ≥ 100 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, beinmargsblaster ≤ 5 %, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramedullær sykdom.

NEL: samme kriterier som for CHR men ANC ≥ 500/mm³ og < 1000/mm³, eller blodplater ≥ 20 000/mm³ og ≤ 100 000/mm³.

^c MCyR kombinerer både fullstendig (0 % Ph+ metafaser) og partiell (> 0 %-35 %) responser.

KI = konfidensintervall; ULN = øvre normalverdi.

Hos pasienter med akselerert fase KML som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, ble median varighet av MaHR og median total overlevelse ikke oppnådd og median PFS var 25 måneder.

Hos pasienter med myeloid blastfase KML som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, var median varighet av MaHR henholdsvis 8 måneder. Median PFS var 4 måneder, og median total overlevelse var 8 måneder. Hos pasienter med lymfoid blastfase KML som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, var median varighet av MaHR 5 måneder. Median PFS var 5 måneder, og median total overlevelse var 11 måneder.

Hos pasienter med Ph+ ALL som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, var median varighet av MaHR 5 måneder. Median PFS var 4 måneder, og median total overlevelse var 7 måneder.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter med KML

Blant 130 pasienter med kronisk fase KML (KML-KF) som ble behandlet i to pediatriske studier, en fase I, åpen, ikke-randomisert dosevariasjonsstudie og en fase II, åpen, ikke-randomisert studie, var 84 pasienter (kun fra fase II-studien) nylig diagnostisert med KML-KF og 46 pasienter (17 fra fase I-studien og 29 fra fase II-studien) resistente eller intolerante overfor tidligere behandling med imatinib. 97 av de 130 pasientene med KML-KF ble behandlet med SPRYCEL tabletter 60 mg/m² én gang daglig (maksimal dose 100 mg én gang daglig for pasienter med høy BSA). Pasientene ble behandlet inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

De viktigste effektendepunktene var: fullstendig cytogenetisk respons (CCyR), cytogenetisk hovedrespons (MCyR) og molekylær hovedrespons (MMR). Resultatene er presentert i tabell 15.

Tabell 15: Effekt av SPRYCEL hos pediatriske pasienter med KML-KF
Kumulativ respons over tid ved minimum oppfølgingsperiode

	3 måneder	6 måneder	12 måneder	24 måneder
CCyR				
(95 % KI)				
Nylig diagnostisert (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)
Tidligere imatinib (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				
(95 % KI)				
Nylig diagnostisert (N = 51) ^a	60,8 % (46,1, 74,2)	90,2 % (78,6, 96,7)	98,0 % (89,6, 100)	98,0 % (89,6, 100)
Tidligere imatinib (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				
(95 % KI)				
Nylig diagnostisert (N = 51) ^a	7,8 % (2,2, 18,9)	31,4 % (19,1, 45,9)	56,9 % (42,2, 70,7)	74,5 % (60,4, 85,7)
Tidligere imatinib (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 Pasienter fra den pediatriske fase II-studien med nylig diagnostisert KML-KF som fikk oral tablettformulering

^b Pasienter fra de pediatriske fase I- og fase II-studiene med imatinib-resistent eller -intolerant KML-KF som fikk oral tablettformulering

I den pediatriske fase I-studien, etter minimum 7 års oppfølging av de 17 pasientene med imatinib-resistent eller -intolerant KML-KF, var median varighet av PFS 53,6 måneder og OS-raten var 82,4 %.

I den pediatriske fase II-studien, hos pasienter som fikk tablettformuleringen, var estimert 24-måneders PFS-rate blant de 51 pasientene med nylig diagnostisert KML-KF 94,0 % (82,6, 98,0), og 81,7 % (61,4, 92,0) blant de 29 pasientene med imatinib-resistent/-intolerant KML-KF. Etter 24 måneders oppfølging var OS hos nylig diagnostiserte pasienter 100 % og 96,6 % hos imatinib-resistente eller -intolerante pasienter.

I den pediatriske fase II-studien fikk 1 nylig diagnostisert pasient og 2 imatinib-resistente eller -intolerante pasienter progresjon til blastfase KML.

33 nylig diagnostiserte pasienter med KML-KF fikk SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon i en dose på 72 mg/m². Denne dosen utgjør 30 % lavere eksponering sammenlignet med anbefalt dose (se pkt. 5.2. av preparatomtalen for SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon). Hos disse pasientene var CCyR og MMR CCyR: 87,9 % [95 % KI: (71,8-96,6)] og MMR: 45,5 % [95 % KI: (28,1-63,6)] ved 12 måneder.

Blant dasatinibbehandlede pediatriske pasienter med KML-KF tidligere eksponert for imatinib, var mutasjonene som ble oppdaget ved behandlingsslutt: T315A, E255K og F317L. E255K og F317L ble imidlertid også oppdaget før oppstart av behandlingen. Ingen mutasjoner ble oppdaget hos nylig diagnostiserte pasienter med KML-KF ved behandlingsslutt.

Pediatriske pasienter med ALL

Effekten av SPRYCEL i kombinasjon med kjemoterapi ble evaluert i en pivotal studie med pediatriske pasienter over ett år med nylig diagnostisert Ph+ ALL.

I denne historisk kontrollerte fase II multisenterstudien av dasatinib lagt til standard kjemoterapi hos 106 pediatriske pasienter med nylig diagnostisert Ph+ ALL, hvorav 104 pasienter hadde bekreftet Ph+ ALL, ble dasatinib gitt med en daglig dose på 60 mg/m² på et kontinuerlig doseringsregime i opptil 24 måneder i kombinasjon med kjemoterapi. Åttito pasienter fikk kun dasatinib-tabletter, og 24 pasienter fikk dasatinib pulver til mikstur, suspensjon minst én gang. Av disse fikk 8 pasienter utelukkende dasatinib pulver til mikstur, suspensjon. Regimet med bakgrunnskjemoterapi var det samme som ble brukt i AIEOP-BFM ALL 2000-studien (kjemoterapeutisk standard kjemoterapiprotokoll med flere legemidler). Det primære effektendepunktet var 3-års hendelsesfri overlevelse (EFS), som var på 65,5 % (55,5, 73,7).

Negativitetsraten for minimal restsykdom (MRD) vurdert med Ig/TCR-omleiring var på 71,7 % etter avsluttet konsolidering hos alle behandlede pasienter. Når denne raten ble basert på de 85 pasientene med evaluerbare Ig/TCR-vurderinger, var estimatet 89,4 %. Negativitetsratene for MRD etter avsluttet induksjon og konsolidering som målt med væskestrømscytometri var henholdsvis 66,0 % og 84,0 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til dasatinib ble evaluert hos 229 voksne, friske individer og hos 84 pasienter.

Absorpsjon

Dasatinib absorberes raskt etter oral administrering, med maksimal konsentrasjon etter 0,5-3 timer. Etter oral administrering er økningen i gjennomsnittlig eksponering (AUC_t) omtrent proporsjonal med doseøkninger i doseområdet fra 25 mg til 120 mg gitt to ganger daglig. Gjennomsnittlig halveringstid for dasatinib hos pasienter er ca. 5-6 timer.

Data fra friske individer som fikk administrert en enkeltdose på 100 mg dasatinib etter et måltid med mye fett, indikerte en 14 % økning i gjennomsnittlig AUC for dasatinib. Et fettfattig måltid 30 minutter før dasatinib resulterte i en 21 % økning i gjennomsnittlig AUC for dasatinib. De observerte effektene av måltid representerer ikke klinisk relevante endringer i eksponeringen. Variabilitet i eksponering av dasatinib er større ved faste (47 % CV) sammenlignet med inntak sammen med et fettfattig måltid (39 % CV) og et fettriikt måltid (32 % CV).

Basert på PK-analyser av pasientpopulasjon ble det estimert at variabilitet i eksponering for dasatinib hovedsaklig skyldtes situasjonsavhengig variabilitet i biotilgjengelighet (44 % CV), og i mindre grad interindividuell variabilitet i biotilgjengelighet (30 % CV) og interindividuell variabilitet av clearance (32 % CV). Den tilfeldige situasjonsavhengige variabiliteten i eksponeringen forventes ikke å påvirke kumulativ eksponering, effekt eller sikkerhet.

Distribusjon

I pasienter har dasatinib et stort distribusjonsvolum (2505 l), variasjonskoeffisient (CV% 93 %), noe som tyder på at legemidlet i stor grad distribueres til ekstravaskulære rom. Ved klinisk relevante konsentrasjoner av dasatinib var bindingen til plasmaproteiner ca. 96 %, basert på *in vitro*-forsøk.

Biotransformasjon

Hos mennesker metaboliseres dasatinib i stor grad, med en rekke enzymer involvert i dannelsen av metabolitter. Hos friske individer som fikk administrert 100 mg av [¹⁴C]-merket dasatinib, representerte uforandret dasatinib 29 % av sirkulerende radioaktivitet i plasma. Plasmakonsentrasjon og målt *in vitro*-aktivitet indikerer at dasatinibs metabolitter sannsynligvis ikke spiller noen stor rolle i legemidlets observerte farmakologi. Enzymet CYP3A4 spiller en stor rolle ved metaboliseringen av dasatinib.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal halveringstid for dasatinib er 3 timer til 5 timer. Gjennomsnittlig tilsynelatende peroral clearance er 363,8 l/t (CV% 81,3 %).

Eliminasjon skjer hovedsakelig via feces, og for det meste som metabolitter. Etter en oral enkeltdose av [¹⁴C]-merket dasatinib ble ca. 89 % eliminert innen 10 dager, med 4 % og 85 % av radioaktiviteten

gjenfunnet i henholdsvis urin og feces. Uforandret dasatinib utgjorde 0,1 % og 19 % av dosen i henholdsvis urin og feces, med resten av dosen som metabolitter.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på enkeltdose-farmakokinetikken til dasatinib ble undersøkt hos 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon som fikk en dose på 50 mg dasatinib, og 5 pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon som en dose på 20 mg, sammenlignet med passende friske individer som fikk en dose på 70 mg dasatinib. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC for dasatinib, justert for dosen på 70 mg, ble redusert med henholdsvis 47 % og 8 % hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ble gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC, justert for dosen på 70 mg, redusert med henholdsvis 43 % og 28 % sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Utskillelse via nyrene av dasatinib og dets metabolitter er minimal.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til dasatinib har blitt evaluert hos 104 pediatriske pasienter med leukemi eller solide tumorer (72 fikk tablettformuleringen og 32 fikk pulver til mikstur, suspensjon).

I en pediatrisk farmakokinetikkstudie var dosenormalisert eksponering for dasatinib (C_{avg} , C_{min} og C_{max}) tilsynelatende lik mellom 21 pasienter med KF-KML og 16 pasienter med Ph+ ALL.

Farmakokinetikken til tablettformuleringen av dasatinib ble evaluert hos 72 pediatriske pasienter med tilbakefall av eller refraktær leukemi eller solide tumorer med orale doser som varierte fra 60 til 120 mg/m² én gang daglig, og 50 til 110 mg/m² to ganger daglig. Data ble samlet på tvers av de to studiene og viste at dasatinib ble hurtig absorbert. Gjennomsnittlig $t_{\max}$ ble observert mellom 0,5 og 6 timer, og gjennomsnittlig halveringstid varierte fra 2 til 5 timer på tvers av alle dosenivåer og aldersgrupper. Farmakokinetikken til dasatinib utviste doseproporsjonalitet, med en doserelatert økning i eksponering sett hos pediatriske pasienter. Det var ingen signifikant forskjell i farmakokinetikken til dasatinib mellom barn og ungdom. De geometriske gjennomsnittene av dosenormalisert dasatinib $C_{\max}$, AUC (0-T) og AUC (INF) virket å være like mellom barn og ungdom ved forskjellige dosenivåer. En PPK-modellbasert simulering beregnet at de kroppsvektbaserte doseringsanbefalingene beskrevet for tablettene i pkt. 4.2, forventes å gi lik eksponering som en tablett dose på 60 mg/m². Disse dataene bør tas i betraktning dersom pasienter skal bytte fra tabletter til pulver til mikstur, suspensjon eller motsatt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den ikke-kliniske sikkerhetsprofilen for dasatinib har blitt vurdert i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-studier på mus, rotter, aper og kaniner.

Toksisitet ble i hovedsak observert i de gastrointestinale, hematopoetiske og lymfoide systemene. Gastrointestinal toksisitet var den dosebegrensende toksisiteten hos rotter og aper. Hos rotter ble minimal til moderat nedgang i erytrocyttparametre observert, fulgt av beinmargsforandringer. Tilsvarende endringer oppstod med lavere forekomst hos aper. Lymfoidtoksisitet hos rotter bestod av lymfoiduttømming av lymfeknuter, milt og thymus, og nedsatt lymfoid organvekt. Endringer i de gastrointestinale, hematopoetiske og lymfoide systemene var reversible etter seponering av behandlingen.

Forandringer i nyrefunksjon hos aper som ble behandlet i 9 måneder, var begrenset til økt mineralisering. Hudblødninger ble observert i en akutt, oral enkeltdosestudie på aper, men ble ikke observert i studier med gjentatte doseringer hos verken aper eller rotter. Hos rotter hemmet dasatinib blodplateaggregasjon *in vitro* og forlenget blødningstid i hud *in vivo*, men fremkalte ikke spontane blødninger.

Aktiviteten av dasatinib *in vitro* på hERG og Purkinjefiber tyder på et potensial for forlengelse av kardioventrikulær repolarisering (QT-intervall). En *in vivo* studie med enkeltdoser av dasatinib til

bevisste aper påført telemetriutstyr, viste imidlertid ingen endringer i QT-intervall eller EKG-bølgefasong.

Dasatinib var ikke mutagent i *in vitro* undersøkelser på bakterieceller (Ames test) og var ikke gentoksisk i en *in vivo*-mikronukleustest på rotter. Dasatinib var klastogent *in vitro* for deling av ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO).

Dasatinib påvirket ikke fertiliteten hos hann- eller hunndyr i en konvensjonell studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter, men induserte embryodød ved dosenivåer omtrent tilsvarende human eksponering. I studier på embryoføtal utvikling, førte dasatinib på samme måte til økt risiko for embryodød og nedgang i størrelsen på kull hos rotter, samt skjelettforandringer hos foster hos både rotter og kaniner. Disse effektene oppstod ved doser som ikke var toksiske for mordyret, noe som indikerer at dasatinib er et selektivt reproduksjonstoksisk middel fra implantasjonen til og med organogenesen.

Hos mus førte dasatinib til immunsuppresjon som var doserelatert, og kunne effektivt håndteres med dosereduksjon og/eller endring i doseringsskjema. Dasatinib hadde fototoksisk potensial i en *in vitro*-undersøkelse med opptak av nøytral-rød i musefibroblaster. Dasatinib ble ansett å være ikke-fototoksisk *in vivo* etter en oral enkeltadministrering til hårløse hunnmus ved eksponeringer opp til 3 ganger den humane eksponeringen etter administrering av den anbefalte terapeutiske dosen (basert på AUC).

I en to-årig karsinogenitetsstudie fikk rotter administrert orale doser dasatinib på 0,3, 1 og 3 mg/kg/dag. Den høyeste dosen resulterte i et eksponeringsnivå i plasma (AUC) tilsvarende human eksponering ved det anbefalte område for startdosering, fra 100 mg til 140 mg daglig. Det ble observert en statistisk signifikant økning i kombinert forekomst av skivepitelcelle karsinomer og papillomer i uterus og cervix ved høye doser hos hunner, og prostata adenomer ved lave doser hos hanner. Det er ikke kjent om funnene i karsinogenitetsstudier av rotter har relevans for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 400

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg og SPRYCEL 70 mg tabletter, filmdrasjerte
Aluminium/aluminium blisterpakning (kalenderblisterpakning eller perforert endoseblisterpakning).
Boks av HDPE med et barnesikret polypropylenlokk.

Eske som inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i 4 kalenderblisterpakninger med 14 filmdrasjerte tabletter i hver.

Eske som inneholder 60 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterpakninger.

Eske som inneholder én boks med 60 filmdrasjerte tabletter.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 100 mg og SPRYCEL 140 mg tabletter, filmdrasjerte
Aluminium/aluminium blisterpakning (perforert endoseblisterpakning).
Boks av HDPE med et barnesikret polypropylenlokk.

Eske som inneholder 30 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterpakninger.

Eske som inneholder én boks med 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

De filmdrasjerte tablettene består av en tablettkjerne dekket av en filmdrasjering for å forebygge eksponering av virkestoffet til helsepersonell. Det anbefales å bruke lateks- eller nitrilhansker for sikker destruksjon ved håndtering av tabletter som er utilsiktet knust eller brukket for å minske risikoen for eksponering på huden.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

SPRYCEL 20 mg tabletter, filmdrasjerte
EU/1/06/363/004
EU/1/06/363/007
EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg tabletter, filmdrasjerte
EU/1/06/363/005
EU/1/06/363/008
EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. november 2006

Dato for siste fornyelse: 15. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En flaske pulver til mikstur, suspensjon inneholder 990 mg dasatinib (som monohydrat). Etter rekonstituering inneholder en flaske 99 ml mikstur, suspensjon. Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 10 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder omtrent 291 mg sukrose, 2,1 mg natrium, 0,25 mg natriumbenzoat, 0,25 mg benzosyre, 0,017 mg benzylalkohol og < 10 ppm svoveldioksid (E220).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon.
Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

SPRYCEL er indisert for behandling av pediatriske pasienter med:

- nylig diagnostisert Philadelphia-kromosompositiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF) eller Ph+ KML-KF med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandlinger, inkludert imatinib.
- nylig diagnostisert Ph+ akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) i kombinasjon med kjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør startes opp av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med leukemi.

Dosering

Dosering baseres på kroppsvekt (se tabell 1). Dasatinib administreres peroralt én gang daglig, i form av enten SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon eller filmdrasjerte tabletter (se preparatomtale for SPRYCEL filmdrasjerte tabletter). Dose bør beregnes på nytt hver 3. måned ut fra endringer i kroppsvekt, eller oftere ved behov. Tabletten anbefales ikke for pasienter som veier mindre enn 10 kg. For disse pasientene bør pulver til mikstur, suspensjon brukes. Doseøkning eller -reduksjon er anbefalt basert på pasientens individuelle respons og toleranse. Det er ingen erfaring med behandling med SPRYCEL hos barn under 1 år.

SPRYCEL filmdrasjerte tabletter og SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon er ikke bioekvivalente. Pasienter som klarer å svelge tabletter og ønsker å bytte fra SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon til SPRYCEL tabletter, eller pasienter som ikke klarer å svelge tabletter og ønsker å bytte fra tabletter til mikstur, kan gjøre dette forutsatt at riktig doseanbefaling for legemiddelformen følges.

Anbefalt daglig startdose av SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon til pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF eller Ph+ ALL og voksne pasienter med Ph+ KML-KF som ikke klarer å svelge tabletter er vist i tabell 1.

Tabell 1: Dosering med SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon for pasienter med Ph+ KML-KF og pediatriske pasienter med Ph+ ALL (10 mg/ml suspensjon etter rekonstituering)

Kroppsvekt (kg)	Daglig dose, ml (mg)
5 til mindre enn 10 kg	4 ml (40 mg)
10 til mindre enn 20 kg	6 ml (60 mg)
20 til mindre enn 30 kg	9 ml (90 mg)
30 til mindre enn 45 kg	10,5 ml (105 mg)
minst 45 kg	12 ml (120 mg)

Dose ved bruk av pulver til mikstur, suspensjon til voksne pasienter med akselerert, myeloid eller lymfoid blastfase (avansert fase) KML eller Ph+ ALL har ikke blitt bestemt.

Behandlingsvarighet

I kliniske studier fortsatte behandlingen med SPRYCEL hos voksne med Ph+ KML-KF, akselerert, myeloid eller lymfoid blastfase (avansert fase) KML eller Ph+ ALL, og pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF inntil progresjon av sykdommen eller til pasienten ikke lenger tålte behandlingen. Effekten av å avslutte behandlingen på langtids sykdomsutfall etter at cytogenetisk eller molekylær respons [inkludert komplett cytogenetisk respons (CCyR), molekylær hovedrespons (MMR) og MR4,5] er oppnådd, er ikke undersøkt.

I kliniske studier ble behandling med SPRYCEL hos pediatriske pasienter med Ph+ ALL administrert kontinuerlig og lagt til fortløpende blokker med bakgrunns kjemoterapi, med en maksimal varighet på to år. Hos pasienter som får en påfølgende stamcelletransplantasjon, kan SPRYCEL administreres i ytterligere ett år etter transplantasjonen.

For å oppnå anbefalt dose er SPRYCEL tilgjengelig i styrkene 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg og 140 mg filmdrasjerte tabletter og pulver til mikstur, suspensjon (10 mg/ml suspensjon etter rekonstituering). Doseøkning eller -reduksjon er anbefalt basert på pasientens respons og toleranse.

Doseøkninger

Doseøkningene vist i tabell 2 anbefales til pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF som ikke får hematologisk, cytogenetisk og molekylær respons ved anbefalte tidspunkt i henhold til gjeldende behandlingsretningslinjer, og som tolererer behandlingen.

Tabell 2: Doseøkning for pasienter med Ph+ KML-KF

	Dose (maksimal døgndose)	
	Startdose	Økning
Pulver til mikstur, suspensjon	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)
	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)

Doseøkning er ikke anbefalt for pediatriske pasienter med Ph+ ALL siden SPRYCEL administreres i kombinasjon med kjemoterapi hos disse pasientene.

Dosejusteringer ved bivirkninger

Myelosuppresjon

I kliniske studier ble myelosuppresjon håndtert ved å ta et opphold i behandlingen, redusere dosen eller avbryte behandlingen. Transfusjon av blodplater og røde blodceller ble gitt ved behov. Hematopoetisk vekstfaktor er blitt benyttet til pasienter med resistent myelosuppresjon. Retningslinjer for dosejusteringer hos pediatriske pasienter med KML-KF er oppsummert i tabell 3. Retningslinjer for pediatriske pasienter med Ph+ ALL behandlet i kombinasjon med kjemoterapi står i et eget avsnitt etter tabellen.

Tabell 3: Dosejusteringer ved nøytropeni og trombocytopeni hos pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF

1. Dersom cytopeni vedvarer i mer enn 3 uker, undersøk om cytopeni er relatert til leukemi (beinmargaspirat eller -biopsi).	Dose (maksimal døgndose)		
	Original startdose	Ett-trinns dosereduksjon	To-trinns dosereduksjon
2. Hvis cytopeni ikke er relatert til leukemi, stopp behandlingen inntil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blodplater $\geq 75 \times 10^9/l$ og gjenoppta behandling med den opprinnelige startdosen eller ved redusert dose.	Pulver til	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)
	mikstur,	6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)
	suspensjon		
		9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
3. Dersom cytopeni kommer tilbake, gjenta beinmargaspirat/-biopsi og fortsett behandlingen ved redusert dose.		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)
		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)
			8 ml (80 mg)

ANC: "absolute neutrophil count" (absolutt antall nøytrofile)

Dersom grad ≥ 3 nøytropeni eller trombocytopeni kommer tilbake hos pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF under komplett hematologisk respons (CHR), bør SPRYCEL avbrytes, og kan senere gjenopptas ved redusert dose. Midlertidige dosereduksjoner for intermediære grader av cytopeni og sykdomsrespons bør implementeres ved behov.

Ingen dosejusteringer anbefales hos pediatriske pasienter med Ph+ ALL ved hematologisk toksisitet av grad 1 til 4. Dersom nøytropeni og/eller trombocytopeni fører til at neste behandlingsblokk forsinkes med mer enn 14 dager, bør SPRYCEL avbrytes og gjenopptas på samme dosenivå når neste behandlingsblokk startes. Dersom nøytropeni og/eller trombocytopeni vedvarer og neste behandlingsblokk forsinkes ytterligere 7 dager, bør en beinmargundersøkelse gjøres for å måle cellularitet og prosentandel av blaster. Dersom cellulariteten i beinmargen er $< 10\%$, bør behandling med SPRYCEL avbrytes inntil ANC $> 500/\text{mikrol}$ ($0,5 \times 10^9/l$). Behandlingen kan så fortsettes med full dose. Dersom cellulariteten i beinmargen er $> 10\%$, kan det vurderes å fortsette behandling med SPRYCEL.

Ikke-hematologiske bivirkninger

Hvis en moderat, grad 2, ikke-hematologisk bivirkning utvikles med dasatinib bør behandlingen avbrytes inntil bivirkningen har gått over eller returnert til utgangspunktet. Samme dose bør fortsatt brukes dersom dette er første forekomst, og dosen bør reduseres dersom dette er en tilbakevendende bivirkning. Hvis en alvorlig grad 3 eller 4, ikke-hematologisk bivirkning utvikles med dasatinib må behandlingen stanses til bivirkningen har gått over. Deretter kan behandlingen gjenopptas med redusert dose, avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen. Hos pediatriske pasienter med KML-KF med ikke-hematologiske bivirkninger, bør anbefalingene for dosereduksjon ved

hematologiske bivirkninger som beskrevet ovenfor, følges. Hos pediatrike pasienter med Ph+ ALL med ikke-hematologiske bivirkninger, bør ett-trinns dosereduksjon følges hvis nødvendig, i henhold til anbefalingene for dosereduksjon ved hematologiske bivirkninger som beskrevet ovenfor.

Pleuraeffusjon

Hvis pleuraeffusjon diagnostiseres, bør behandlingen med dasatinib avbrytes inntil pasienten undersøkes, er asymptomatisk eller har returnert til utgangspunktet. Dersom tilstanden ikke bedres innen ca. 1 uke, bør en kur med diuretika eller kortikosteroider eller begge samtidig vurderes (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter bedring av første episode bør det vurderes å gjeninnføre dasatinib med samme dose. Etter bedring av en påfølgende episode, bør dasatinib med en reduksjon på ett dosenivå gjeninnføres. Etter bedring av en alvorlig (grad 3 eller 4) episode, kan hensiktsmessig behandlingen gjenopptas med redusert dose avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen.

Dosereduksjon ved samtidig bruk av kraftige CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av kraftige CYP3A4-hemmere og grapefruktjuice med SPRYCEL bør unngås (se pkt. 4.5). Et alternativt samtidig legemiddel uten eller med minimalt potensial for enzymhemming bør velges hvis mulig. Dersom SPRYCEL må administreres med en kraftig CYP3A4-hemmer, vurder å redusere dosen til:

- 40 mg daglig for pasienter som tar SPRYCEL 140 mg daglig.
- 20 mg daglig for pasienter som tar SPRYCEL 100 mg daglig.
- 20 mg daglig for pasienter som tar SPRYCEL 70 mg daglig.

For pasienter som tar SPRYCEL 60 mg eller 40 mg daglig, vurder å avbryte dosen av SPRYCEL til CYP3A4-hemmeren er seponert eller å bytte til en lavere dose med pulver til mikstur, suspensjon. La det gå en utvaskingsperiode på omtrent 1 uke etter at hemmeren er seponert før SPRYCEL startes på nytt.

Disse reduserte dosene med SPRYCEL er beregnet for å justere arealet under kurven (AUC) til området som ses uten CYP3A4-hemmere. Kliniske data med disse dosejusteringene er imidlertid ikke tilgjengelige hos pasienter som får kraftige CYP3A4-hemmere. Dersom SPRYCEL ikke tolereres etter dosereduksjon, skal enten den kraftige CYP3A4-hemmeren seponeres eller SPRYCEL avbrytes til hemmeren seponeres. La det gå en utvaskingsperiode på omtrent 1 uke etter at hemmeren er seponert før SPRYCEL-dosen økes.

Retningslinjer for dosereduksjon hos pediatrike pasienter hvor SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon må administreres sammen med en kraftig CYP3A4-hemmer er vist i tabell 4.

Tabell 4: Dosereduksjon ved samtidig bruk av kraftige CYP3A4-hemmere hos pediatrike pasienter

Kroppsvekt (kg)	Dose	
	Original dose	Dosereduksjon
Pulver til mikstur, suspensjon		
5 til mindre enn 10	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
10 til mindre enn 20	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
20 til mindre enn 30	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 til mindre enn 45	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)
minst 45	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ikke sett klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller relatert til alder hos disse pasientene. Det er ikke nødvendig med spesielle doseanbefalinger til eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan få den anbefalte startdosen. SPRYCEL må imidlertid brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført kliniske studier med SPRYCEL hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (studien på pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML ekskluderte pasienter med serumkreatininkonsentrasjon > 3,0 ganger øvre normalgrense, og studier av pasienter med kronisk fase KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling ekskluderte pasienter med serumkreatininkonsentrasjoner > 1,5 ganger øvre normalgrense). Fordi clearance av dasatinib og dets metabolitter gjennom nyre er < 4 %, er det ikke forventet noen reduksjon i total clearance hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

SPRYCEL må administreres oralt. SPRYCEL kan tas til eller utenom måltid, og bør tas konsekvent enten morgen eller kveld (se pkt. 5.2). Mikstur, suspensjon bør ikke tas sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5). Rekonstituert mikstur, suspensjon kan blandes med melk, jogurt, eplejuice eller eplesaus.

For detaljer om klargjøring og administrering av dette legemidlet og bruksanvisning, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Klinisk relevante interaksjoner

Dasatinib er substrat og hemmer av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Det er derfor et potensial for interaksjon med andre samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av eller modulerer aktiviteten til CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og legemidler eller substrater som er potente hemmere av CYP3A4 (for eksempel ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin, grapefruktjuice) kan øke eksponeringen av dasatinib. Til pasienter som får dasatinib anbefales det derfor ikke å samtidig bruke en potent hemmer av CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og legemidler som induserer CYP3A4 (for eksempel deksametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturlegemidler som inneholder *Hypericum perforatum*, også kjent som johannesurt) kan redusere eksponeringen av dasatinib betydelig, og potensielt øke risikoen for behandlingssvikt. Det må derfor velges alternative legemidler med mindre potensial for induksjon av CYP3A4 til pasienter som får dasatinib samtidig (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og CYP3A4-substrater kan øke eksponeringen av CYP3A4-substratet. Det må derfor utvises forsiktighet når dasatinib administreres samtidig med CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks, slik som astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av dasatinib og en histamin-2 (H₂)-reseptorantagonist (for eksempel famotidin), protonpumpehemmer (for eksempel omeprazol) eller aluminium-/magnesiumhydroksid kan redusere eksponeringen overfor dasatinib. Derfor er ikke H₂-reseptorantagonister eller protonpumpehemmere anbefalt, og preparater med aluminium/magnesiumhydroksid bør administreres opptil 2 timer før eller 2 timer etter administrering av dasatinib (se pkt. 4.5).

Spesielle pasientgrupper

Basert på funn fra en farmakokinetisk enkeltdosestudie kan pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon få den anbefalte startdosen (se pkt. 5.2). På grunn av begrensninger i denne kliniske studien anbefales det å utvise forsiktighet når dasatinib administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Viktige bivirkninger

Myelosuppresjon

Behandling med dasatinib assosieres med anemi, nøytroopeni og trombocytopeni. Forekomsten av disse vises tidligere og er hyppigere hos pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL enn hos de med kronisk fase KML. Hos voksne pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL som behandles med dasatinib som monoterapi, må fullstendige blodtelling (CBC) utføres ukentlig de første 2 månedene, og deretter hver måned eller så ofte som klinisk nødvendig. Hos voksne og pediatriske pasienter med kronisk fase KML må fullstendige blodtelling utføres hver 2. uke i 12 uker, så deretter hver 3. måned eller som klinisk indisert. Hos pediatriske pasienter med Ph+ ALL som behandles med dasatinib i kombinasjon med kjemoterapi, må CBC utføres før starten av hver blokk med kjemoterapi og som klinisk indisert. Under konsolideringsblokkene med kjemoterapi må CBC utføres annenhver dag inntil bedring (se pkt. 4.2 og 4.8). Myelosuppresjon er normalt reversibel og blir vanligvis håndtert ved å seponere dasatinib midlertidig eller ved å redusere dosen.

Blødning

Hos pasienter med kronisk fase KML (n=548) oppstod det grad 3 eller 4 blødninger hos 5 pasienter (1 %) som fikk dasatinib. I kliniske studier med pasienter med avansert fase KML som fikk anbefalt dose av SPRYCEL (n=304), oppstod det alvorlige blødninger i sentralnervesystemet (CNS) hos 1 % av pasientene. Ett tilfelle var fatalt og var assosiert med trombocytopeni med Common Toxicity Criteria (CTC) grad 4. Grad 3 eller 4 av gastrointestinal blødning oppstod hos 6 % av pasientene med avansert fase KML, og krevde vanligvis seponering av behandlingen og transfusjoner. Andre grad 3 eller 4 blødninger forekom hos 2 % av pasientene med avansert fase KML. De fleste blødningsrelaterte bivirkningene hos disse pasientene var typisk relatert til grad 3 eller 4 av trombocytopeni (se pkt. 4.8). I tillegg antyder blodplateanalyser *in vitro* og *in vivo* at behandlingen med SPRYCEL påvirker blodplateaktivering reversibelt.

Forsiktighet må utvises hvis pasienten bruker legemidler som hemmer blodplatefunksjon eller antikoagulasjonsmidler.

Væskeretensjon

Dasatinib er assosiert med væskeretensjon. I den kliniske fase III-studien med pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, ble væskeretensjon grad 3 eller 4 rapportert hos 13 pasienter (5 %) i dasatinibbehandlingsgruppen og hos 2 pasienter (1 %) i imatinibbehandlingsgruppen etter minimum 60 måneders oppfølging (se pkt. 4.8). Hos alle pasienter med kronisk fase KML, som ble behandlet med SPRYCEL forekom det alvorlig væskeretensjon hos 32 pasienter (6 %) som fikk SPRYCEL i anbefalt dose (n=548). I kliniske studier av pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL som fikk SPRYCEL i anbefalt dose (n=304), ble det rapportert om grad 3 eller 4 av væskeretensjon hos 8 % av pasientene, inkludert grad 3 eller 4 av pleura- og perikardeffusjon rapportert hos henholdsvis 7 % og 1 % av pasientene. Hos disse pasientene ble grad 3 eller 4 lungeødem og pulmonal hypertensjon begge rapportert hos 1 % av pasientene.

Pasienter som utvikler symptomer som tyder på pleuraeffusjon slik som dyspné eller tørrhoste, bør evalueres ved røntgen. Ved pleuraeffusjon grad 3 eller 4 kan thorakocentese og oksygenbehandling være nødvendig. Bivirkninger i form av væskeretensjon ble normalt håndtert med symptomatisk behandling som inkluderte diuretika og korte kurer med steroider (se pkt. 4.2 og 4.8). Det er mer sannsynlig at pasienter fra og med 65 års alder enn yngre pasienter vil oppleve hendelser med pleuraeffusjon, dyspné, hoste, perikardeffusjon og hjertesvikt, og bør derfor monitoreres nøye. Tilfeller av kyllotoraks har også blitt rapportert hos pasienter med pleuraeffusjon (se pkt. 4.8).

Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

PAH (prekapillær pulmonal arteriell hypertensjon fastsatt ved høyre hjertekateterisering) har blitt rapportert i forbindelse med dasatinibbehandling (se pkt. 4.8). I disse tilfellene ble PAH rapportert etter oppstart av behandling med dasatinib, og etter mer enn et år med behandling.

Pasienter bør undersøkes for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonale sykdommer før oppstart av behandling med dasatinib. Ekkokardiografi bør utføres før behandlingsstart hos alle pasienter som har symptomer på hjertesykdom, og bør overveies hos pasienter med risikofaktorer for

hjerter- eller lungesykdom. Pasienter som utvikler dyspné og utmattelse etter oppstart av behandling, bør utredes for felles etiologi, inkludert pleuraeffusjon, lungeødem, anemi eller lungeinfiltrasjon. I samsvar med anbefalinger for behandling av ikke-hemolytiske bivirkninger bør dosen av dasatinib reduseres eller behandling avbrytes under denne utredningen (se pkt. 4.2). Diagnosen PAH bør vurderes dersom ingen forklaring blir funnet, eller dersom ingen bedring oppnås ved dosereduksjon eller seponering. Den diagnostiske tolkningen bør følge retningslinjer for standard praksis. Dersom PAH bekreftes, skal dasatinib seponeres permanent. Oppfølging bør følge retningslinjer for standard praksis. Bedringer i hemodynamiske og kliniske parametre har blitt observert ved seponering av behandling med dasatinib hos pasienter med PAH.

QT-forlengelse

In vitro-data tyder på at dasatinib har potensial til å forlenge ventrikulær repolarisering (QT-intervall) i hjertet (se pkt. 5.3). I fase III-studien av pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, fikk 258 pasienter behandling med dasatinib og 258 pasienter behandling med imatinib med minimum 60 måneders oppfølging. I hver gruppe ble QT-forlengelse rapportert som en bivirkning hos 1 pasient (< 1 %). Median endringer i QTcF fra baseline var 3,0 msek hos pasienter behandlet med dasatinib sammenlignet med 8,2 msek hos pasienter behandlet med imatinib. En pasient (< 1 %) i hver gruppe opplevde en QTcF > 500 msek. For 865 pasienter med leukemi som fikk dasatinib i kliniske fase II-studier, var de gjennomsnittlige endringene i QTc-intervallet 4-6 msek fra utgangsnivå ved bruk av Fridericia metode (QTcF), og øvre 95 % konfidensintervall for alle gjennomsnittlige endringer fra utgangsnivå var < 7 msek (se pkt. 4.8).

Av de 2182 pasientene med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling med imatinib som fikk dasatinib i kliniske studier, ble QTc-forlengelse rapportert som bivirkning hos 15 (1 %) pasienter. Tjueen av disse pasientene (1 %) hadde QTcF > 500 msek.

Dasatinib må administreres med forsiktighet til pasienter som har eller kan utvikle QTc-forlengelse. Dette inkluderer pasienter med hypokalemi eller hypomagnesemi, pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom, pasienter som tar antiarytmiske legemidler eller andre legemidler som fører til QT-forlengelse, og pasienter som er behandlet med kumulativt høye doser med antracykliner. Hypokalemi eller hypomagnesemi må korrigeres før dasatinib administreres.

Hjertebivirkninger

Dasatinib ble undersøkt i en randomisert klinisk studie med 519 pasienter med nylig diagnostisert KML i kronisk fase som inkluderte pasienter med tidligere hjertesykdom. Bivirkninger på hjerte som hjertesvikt/hjertedysfunksjon, perikardeffusjon, arytmier, palpitasjoner, QT-forlengelse og hjerteinfarkt (inkludert fatale) ble rapportert hos pasientene som tok dasatinib. Hjertebivirkninger var hyppigere hos pasienter med risikofaktorer eller med en fortid med hjertesykdom. Pasienter med risikofaktorer (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes) eller en fortid med hjertesykdom (f.eks. tidligere perkutan koronar intervensjon, dokumentert koronararterie sykdom) bør følges nøye opp for kliniske tegn eller symptomer som er forenlig med hjertedysfunksjoner som brystmerter, kortpustethet og diaforese.

Hvis disse kliniske tegn eller symptomer utvikles, anbefales leger å avbryte administreringen av dasatinib og vurdere nødvendigheten av alternativ KML-spesifikk behandling. Etter bedring bør det foretas en funksjonsanalyse før behandling med dasatinib kan gjenopptas. Ved milde/moderate bivirkninger ($\leq$ grad 2) kan tidligere dosering med dasatinib gjenopptas. Ved alvorlige bivirkninger ($\geq$ grad 3) bør dosen reduseres med ett nivå (se pkt. 4.2). Pasienter som fortsetter behandlingen bør monitoreres jevnlig.

Pasienter med ukontrollert eller omfattende kardiovaskulær sykdom ble ikke inkludert i de kliniske studiene.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

BCR-ABL tyrosinkinasehemmere (TKIer) har blitt assosiert med trombotisk mikroangiopati (TMA), inkludert enkeltrapporter med SPRYCEL (se pkt. 4.8). Dersom det forekommer laboratoriefunn eller kliniske funn assosiert med TMA hos en pasient som får SPRYCEL, bør behandlingen seponeres og det bør gjøres en grundig utredning for TMA, inkludert bestemmelse av ADAMTS13-aktivitet og

ADAMTS13-antistoffer. Ved forhøyet nivå av ADAMTS13-antistoffer sammen med lav ADAMTS13-aktivitet, bør behandling med SPRYCEL ikke startes igjen.

Hepatitt B-reakivering

Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at disse pasientene har brukt BCR-ABL tyrosinkinasehemmere. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død.

Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med SPRYCEL. Ekspert på leversykdom og behandling av hepatitt B bør konsulteres før oppstart av behandling hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert de med aktiv sykdom) og for pasienter som tester positivt på HBV-infeksjon i løpet behandlingen. Dersom det er nødvendig å behandle med SPRYCEL til tross for positiv hepatitt B-serologi, bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling og i flere måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Effekt på vekst og utvikling hos pediatriske pasienter

I pediatriske studier med SPRYCEL hos imatinib-resistente/-intolerante pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF og behandlingsnaive pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF etter minst 2 års behandling, ble behandlingsrelaterte bivirkninger forbundet med beinvekst og utvikling rapportert hos 6 (4,6 %) pasienter, hvorav én var kraftig i intensitet (veksthemming grad 3). Disse 6 tilfellene inkluderte tilfeller av forsinket epifysefusjon, osteopeni, veksthemming og gynekomasti (se pkt. 5.1). Disse resultatene er vanskelige å tolke i kontekst av kroniske sykdommer som KML, og krever langsiktig oppfølging.

I pediatriske studier med SPRYCEL i kombinasjon med kjemoterapi hos nylig diagnostiserte pediatriske pasienter med Ph+ ALL etter maksimalt 2 års behandling, ble behandlingsrelaterte bivirkninger forbundet med beinvekst og utvikling rapportert hos 1 (0,6 %) pasient. Dette tilfellet var osteopeni av grad 1.

Veksthemming har blitt sett i kliniske studier hos pediatriske pasienter behandlet med SPRYCEL (se pkt. 4.8). Etter maksimalt 2 års behandling er det sett en nedadgående trend i forventet høyde. Denne trenden er av samme grad som observert ved bruk av kjemoterapi alene, uten påvirkning av forventet vekt og kroppsmasseindeks og uten assosiasjon med hormonelle avvik eller andre laboratorieparametre. Overvåkning av beinvekst og utvikling hos pediatriske pasienter er anbefalt.

Hjelpstoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder 2,1 mg natrium i hver ml SPRYCEL mikstur, suspensjon. Ved maksimal daglig dose på 16 ml mikstur, suspensjon, tilsvarer dette 1,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Sukrose

SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon inneholder omtrent 0,29 g/ml sukrose etter rekonstituering med vann. For den anbefalte pediatriske doseringen inneholder SPRYCEL mikstur, suspensjon 1,17 gram sukrose per 40 mg dasatinib og 4,37 gram sukrose per 150 mg dasatinib. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter med diabetes mellitus.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Kan være skadelig for tennene.

Benzosyre og benzoater

SPRYCEL inneholder 0,25 mg benzosyre i hver ml mikstur, suspensjon og 0,25 mg natriumbenzoat i hver ml mikstur, suspensjon.

Benzosyre/benzoatsalt kan føre til økt hyppighet av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

Benzylalkohol

SPRYCEL inneholder 0,017 mg benzylalkohol i hver ml mikstur, suspensjon.

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Overvåk pasienter under 3 år for respiratoriske symptomer.

SPRYCEL skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med dasatinib nødvendig (se pkt. 4.6). Informer pasienter som er eller som kan bli gravide om den potensielle risikoen for fosteret fra dasatinib og hjelpestoffet benzylalkohol, som kan hope seg opp i kroppen over tid og forårsake metabolsk acidose.

Brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, da benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen over tid og forårsake metabolsk acidose.

Svoveldioksid (E220)

Kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasme.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkestoffer som kan øke plasmakonsentrasjonen av dasatinib

In vitro-studier indikerer at dasatinib er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk av dasatinib og legemidler eller substanser som er potente hemmere av CYP3A4 (for eksempel ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin, grapefruktjuice) kan øke eksponeringen av dasatinib. Systemisk administrasjon av potente CYP3A4-hemmere er derfor ikke anbefalt til pasienter som får dasatinib (se pkt. 4.2).

Ved klinisk relevante konsentrasjoner er bindingen av dasatinib til plasmaproteiner ca. 96 %, basert på *in vitro*-eksperimenter. Ingen studier har blitt utført for å evaluere dasatinibs interaksjon med andre proteinbundne legemidler. Potensialet for «displacement» og eventuell klinisk relevans av dette er ukjent.

Virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjonen av dasatinib

Dasatinib administrert etter 8 daglige kveldsadministreringer med 600 mg rifampicin, en potent induktor av CYP3A4, ga en reduksjon i AUC for dasatinib på 82 %. Andre legemidler som inducerer CYP3A4-aktiviteten (for eksempel deksametason, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller naturlegemidler som inneholder *Hypericum perforatum*, også kjent som johannesurt) kan også øke metabolismen og redusere plasmakonsentrasjonen av dasatinib. Derfor anbefales ikke samtidig bruk av potente CYP3A4-induktorer og dasatinib. Hos pasienter hvor rifampicin eller andre CYP3A4-induktorer er indisert, bør det brukes alternative legemidler med mindre potensial for enzyminduksjon. Samtidig bruk av deksametason, en svak CYP3A4-induktor, med dasatinib er mulig. AUC for dasatinib anslås å reduseres med omtrent 25 % ved samtidig bruk av deksametason, noe som sannsynligvis ikke er klinisk relevant.

Histamin-2-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

Det er sannsynlig at langtidssuppresjon av magesyreutskillelse med H₂-reseptorantagonister eller protonpumpehemmere (for eksempel famotidin eller omeprazol) reduserer eksponeringen av dasatinib. I en studie med enkeltdoser hos friske individer, ga administrasjon av famotidin 10 timer før en enkeltdose SPRYCEL en reduksjon i eksponeringen av dasatinib med 61 %. I en studie med 14 friske individer ble AUC for dasatinib redusert med 43 % og C_{max} for dasatinib med 42 % etter administrering av en enkeltdose på 100 mg SPRYCEL 22 timer etter en 4 dagers 40 mg omeprazoldose ved steady state. Bruk av antacida bør vurderes fremfor H₂-reseptorantagonister eller protonpumpehemmere til pasienter som behandles med SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Antacida

Ikke-kliniske data viser at løseligheten til dasatinib er pH-avhengig. Ved samtidig bruk av aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid-antacida og SPRYCEL ble AUC etter en enkeltdose av SPRYCEL redusert med 55 % og C_{max} med 58 % hos friske individer. Imidlertid ble det ikke sett relevante endringer i konsentrasjonen av eller eksponeringen av dasatinib når antacida ble administrert

2 timer før en enkeltdose av SPRYCEL. Antacida kan derfor administreres opptil 2 timer før eller 2 timer etter SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som kan få plasmakonsentrasjonen endret av dasatinib

Samtidig bruk av dasatinib og CYP3A4-substrater kan øke eksponeringen av CYP3A4-substratet. I en studie med friske individer økte en enkeltdose med 100 mg dasatinib AUC og $C_{\max}$ for simvastatin, et kjent CYP3A4-substrat, med henholdsvis 20 og 37 %. Det kan ikke utelukkes at effekten er større ved gjentatte doser dasatinib. CYP3A4-substrater som er kjent for å ha smal terapeutisk indeks (for eksempel astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]) må derfor gis med forsiktighet til pasienter som får dasatinib (se pkt. 4.4).

In vitro-data indikerer en potensiell risiko for interaksjon med CYP2C8-substrater, som for eksempel glitazoner.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Både seksuelt aktive menn og fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Graviditet

Erfaring fra mennesker tyder på at dasatinib kan forårsake medfødte misdannelser, inkludert nevralforsdefekter, og skadelige farmakologiske effekter på fosteret når det blir gitt under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

SPRYCEL skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med dasatinib nødvendig. Hvis SPRYCEL brukes under graviditet, må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er utilstrekkelig/begrenset informasjon vedrørende utskillelse av dasatinib i morsmelk hos mennesker eller dyr. Fysikalsk-kjemiske og tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data for dasatinib tyder på utskillelse i morsmelk, og en risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming bør stoppes under behandling med SPRYCEL.

Gravide og ammende kvinner bør unngå eksponering overfor SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon.

Fertilitet

I dyrestudier ble fertiliteten til hann- og hunnrotter ikke påvirket av behandling med dasatinib (se pkt. 5.3). Leger og annet helsepersonell bør informere mannlige pasienter i relevant alder om mulige effekter av SPRYCEL på fertilitet. Denne informasjonen kan inkludere muligheten for lagring av sæd.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

SPRYCEL har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter må informeres om at de kan oppleve bivirkninger som svimmelhet eller tåkesyn under behandling med dasatinib. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Dataene som er beskrevet nedenfor gjenspeiler eksponering for SPRYCEL som monoterapi ved alle doser som er testet i kliniske studier (N = 2900), inkludert 324 voksne pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, 2388 voksne pasienter med imatinib-resistent eller -intolerant kronisk eller avansert fase KML eller Ph+ ALL, og 188 pediatriske pasienter.

Hos de 2712 voksne pasientene med enten kronisk fase KML, avansert fase KML eller Ph+ ALL, var median behandlingsvarighet 19,2 måneder (variasjon 0-93,2 måneder). I en randomisert studie hos pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, var median behandlingsvarighet omtrent 60 måneder. Median behandlingsvarighet hos 1618 voksne pasienter med kronisk fase KML var 29 måneder (variasjon 0-92,9 måneder). Median behandlingsvarighet hos 1094 voksne pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL var 6,2 måneder (variasjon 0-93,2 måneder). Blant 188 pasienter i pediatrike studier var median behandlingsvarighet 26,3 måneder (variasjon 0-99,6 måneder). I undergruppen med 130 pediatrike pasienter med kronisk fase KML behandlet med SPRYCEL, var median behandlingsvarighet 42,3 måneder (variasjon 0,1-99,6 måneder).

De fleste SPRYCEL-behandlede pasientene opplevde bivirkninger på et eller annet tidspunkt. Hos hele populasjonen på 2712 voksne pasienter som ble behandlet med SPRYCEL, opplevde 520 (19 %) bivirkninger som førte til seponering av behandling.

Den samlede sikkerhetsprofilen til SPRYCEL i den pediatrike populasjonen med Ph+ KML-KF var tilsvarende som i den voksne populasjonen, uavhengig av formulering, med unntak av ingen rapporteringer om perikardeffusjon, pleuraeffusjon, lungeødem eller pulmonal hypertensjon i den pediatrike populasjonen. Av de 130 pediatrike pasientene med KML-KF behandlet med SPRYCEL, opplevde 2 (1,5 %) bivirkninger som førte til seponering av behandling.

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger, eksklusiv unormale laboratorieverdier, ble rapportert hos pasienter behandlet med SPRYCEL som monoterapi i kliniske studier og etter markedsføring (tabell 5). Disse bivirkningene er presentert etter systemorganklasse og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5: Liste over bivirkninger i tabellform

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	infeksjoner (inkludert bakteriell, viral, sopp, uspesifiserte)
<i>Vanlige</i>	pneumoni (inkludert bakteriell, viral og sopp), infeksjon/inflammasjon i øvre luftveier, herpesvirusinfeksjon (inkludert cytomegalovirus (CMV)), enterokolittinfeksjon, sepsis (inkludert mindre vanlige tilfeller med fatalt utfall)
<i>Ikke kjent</i>	hepatitt B-reakivering
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
<i>Svært vanlige</i>	myelosuppresjon (inkludert anemi, nøyтроpeni, trombocytopeni)
<i>Vanlige</i>	febril nøyтроpeni
<i>Mindre vanlige</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sjeldne</i>	aplasi av røde blodceller
Forstyrrelser i immunsystemet	
<i>Mindre vanlige</i>	hypersensitivitet (inkludert noduløst erytem)
<i>Sjeldne</i>	anafylaktisk sjokk
Endokrine sykdommer	
<i>Mindre vanlige</i>	hypothyroidisme
<i>Sjeldne</i>	hyperthyroidisme, tyreoiditt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
<i>Vanlige</i>	apetittforstyrrelser ^a , hyperurikemi
<i>Mindre vanlige</i>	tumorlyse syndrom, dehydrering, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi
<i>Sjeldne</i>	diabetes mellitus
Psykiatriske lidelser	
<i>Vanlige</i>	depresjon, søvnløshet
<i>Mindre vanlige</i>	angst, forvirringstilstand, labil affect, redusert libido
Nevrologiske sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	hodepine

<i>Vanlige</i>	nevropati (inkludert perifer nevropati), svimmelhet, dysgeusi, søvnighet
<i>Mindre vanlige</i>	CNS-blødning ^{*b} , synkope, tremor, amnesi, balanseforstyrrelser
<i>Sjeldne</i>	cerebrovaskulært insult, forbigående iskemisk anfall, kramper, optisk nevritt, paralysie av den 7. hjernenerve, demens, ataksi
Øyesykdommer	
<i>Vanlige</i>	synslidelse (inkludert synsforstyrrelse, tåkesyn og redusert skarpsyn), tørre øyne
<i>Mindre vanlige</i>	synssvekkelse, konjunktivitt, fotofobi, økt tåreproduksjon
Sykdommer i øre og labyrint	
<i>Vanlige</i>	tinnitus
<i>Mindre vanlige</i>	hørselstap, vertigo
Hjertesykdommer	
<i>Vanlige</i>	kongestiv hjertesvikt/hjertedysfunksjon ^{*c} , perikardeffusjon*, arytmi (inkludert takykardi), palpitasjoner
<i>Mindre vanlige</i>	myokardinfarkt (inkluderer dødelig utfall)*, QT-forlengelse i elektrokardiogram*, perikarditt, ventrikulær arytmi (inkludert ventrikulær takykardi), angina pectoris, kardiomegali, unormal elektrokardiogram T-bølge, økt troponin
<i>Sjeldne</i>	forstørret høyre hjertehalvdel (cor pulmonale), myokarditt, akutt koronarsyndrom, hjertestans, forlenget elektrokardiogram PR, koronararteriesykdom, pleuroperikarditt
<i>Ikke kjent</i>	atrieflimmer/atrieflutter
Karsykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	blødning ^{*d}
<i>Vanlige</i>	hypertensjon, flushing
<i>Mindre vanlige</i>	hypotensjon, tromboflebitt, trombose
<i>Sjeldne</i>	dyp venetrombose, embolisme, retikulær livedo
<i>Ikke kjent</i>	trombotisk mikroangiopati
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
<i>Svært vanlige</i>	pleuraeffusjon*, dyspné
<i>Vanlige</i>	lungeødem*, pulmonal hypertensjon*, lungeinfiltrasjon, pneumonitt, hoste
<i>Mindre vanlige</i>	pulmonal arteriell hypertensjon, bronkospasme, astma, kylotoraks*
<i>Sjeldne</i>	lungeembolisme, akutt besværlig åndedrettssyndrom (ARDS)
<i>Ikke kjent</i>	interstitial lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	diaré, oppkast, kvalme, abdominale smerter
<i>Vanlige</i>	gastrointestinal blødning*, kolitt (inkludert nøytroopenisk kolitt), gastritt, slimhinnebetennelse (inkludert mukositt/stomatitt), dyspepsi, abdominal distensjon, forstoppelse, sykdom i bløtvev i munnen
<i>Mindre vanlige</i>	pankreatitt (inkludert akutt pankreatitt), sår i øvre mage-tarmsystem, øsofagitt, ascites*, analfissurer, dysfagi, gastroøsofagal refluksøsofagitt
<i>Sjeldne</i>	proteintapende gastroenteropati, ileus, anal fistel
<i>Ikke kjent</i>	fatal gastrointestinal blødning*
Sykdommer i lever og galleveier	
<i>Mindre vanlige</i>	hepatitt, galleblærebetennelse, kolestase
Hud- og underhudssykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	hudutslett ^e
<i>Vanlige</i>	alopesi, dermatitt (inkludert eksem), pruritus, akne, tørr hud, urticaria, hyperhidrose
<i>Mindre vanlige</i>	nøytrofil dermatose, fotosensitivitet, pigmentforstyrrelse, pannikulitt, sår i huden, bulløse tilstander, neglesykdommer, hånd-fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi), hårsykdom
<i>Sjeldne</i>	leukocytoklastisk vaskulitt, hudfibrose
<i>Ikke kjent</i>	Stevens-Johnsons syndrom ^f
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<i>Svært vanlige</i>	smerter i muskler og skjelett ^g
<i>Vanlige</i>	artralgi, myalgi, muskelsvakhet, stivhet i muskler og skjelett, muskelkramper
<i>Mindre vanlige</i>	rabdomyolyse, osteonekrose, muskelbetennelse, tendonitt, artritt
<i>Sjeldne</i>	forsinket epifysefusjon, ^h veksthemming ^h

Sykdommer i nyre og urinveier	
<i>Mindre vanlige</i>	nedsatt nyrefunksjon (inkludert nyresvikt), hyppig vannlating, proteinuri
<i>Ikke kjent</i>	nefrotisk syndrom
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	
<i>Sjeldne</i>	abort
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
<i>Mindre vanlige</i>	gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
<i>Svært vanlige</i>	perifert ødem ⁱ , fatigue, pyreksi, ansiktsødem ^j
<i>Vanlige</i>	asteni, smerter, brystsmerter, generalisert ødem ^{*k} , frysninger
<i>Mindre vanlige</i>	utilpasshet, andre overflatiske ødemer ^l
<i>Sjeldne</i>	forstyrrelser i gange
Undersøkelser	
<i>Vanlige</i>	vektnedgang, vektøkning
<i>Mindre vanlige</i>	økning i kreatininfosfokinase i blodet, økt gamma-glutamyltransferase
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
<i>Vanlige</i>	kontusjon

^a Inkluderer redusert appetitt, tidlig metthetsfølelse, økt appetitt.

^b Inkluderer CNS-blødning, cerebralt hematoma, cerebral blødning, ekstraduralt hematoma, intrakraniell blødning, blødningsslag, subaraknoid blødning, subduralt hematoma og subdural blødning.

^c Inkluderer økt natriuretisk peptid i hjernen, ventrikulær dysfunksjon, venstre ventrikulær dysfunksjon, høyre ventrikulær dysfunksjon, hjertesvikt, akutt hjertesvikt, kronisk hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunksjon, nedsatt ejeksjonsfraksjon og ventrikulær svikt, venstre ventrikulærsvikt, høyre ventrikulærsvikt og ventrikulær hypokinesi.

^d Ekskluderer gastrointestinal blødning og CNS-blødning. Disse bivirkningene er rapportert i organklasseringsystemet under henholdsvis gastrointestinale sykdommer og nevrologiske sykdommer.

^e Inkluderer legemiddelerupsjon, erytem, erythema multiforme, rødfarging av hud og slimhinner (erythroderma), utslett med sterk avflaking, generalisert erytem, utslett på genitaliene, varmeutslett, milia, miliaria, pustuløs psoriasis, utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapillært utslett, papillært utslett, kløende utslett, pustulært utslett, vesikuløst utslett, hudavskalling, hudirritasjon, toksisk hudutslett, vesikuløs urticaria og vaskulært utslett.

^f Etter markedsføring er det rapportert om enkelte tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom. Det har ikke vært mulig å fastslå om disse mukokutane bivirkningene var direkte relatert til SPRYCEL eller til samtidige legemidler.

^g Smerter i muskler og skjelett rapportert under eller etter seponering av behandlingen.

^h Frekvens rapportert som vanlig i pediatriske studier.

ⁱ Gravitasjonsødem, lokalisert ødem, perifert ødem.

^j Konjunktivalt ødem, øyeødem, hevelse i øyne, øyelokkødem, ansiktsødem, leppeødem, makulært ødem, ødem i munnen, orbitalt ødem, periorbitalt ødem, hevelse i ansiktet.

^k Væskeoverbelastning, væskeretensjon, gastrointestinalt ødem, generalisert ødem, perifer hevelse, ødem, ødem pga. hjertesykdom, perinefritisk effusjon, ødem etter inngrep, viskeralt ødem.

^l Hevelse i genitalier, ødem ved kuttsted, genitalt ødem, penilt ødem, hevelse i penis, ødem i pungen, hevelse i hud, hevelse i testikler, vulvovaginal hevelse.

^{*} For ytterligere informasjon se avsnittet "Selekterte bivirkninger".

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myelosuppresjon

Behandling med SPRYCEL er assosiert med anemi, nøytropeni og trombocytopeni. Forekomsten av disse er tidligere og hyppigere hos pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL enn ved kronisk fase KML (se pkt. 4.4).

Blødning

Legemiddelrelaterte bivirkninger i form av blødninger varierende fra petekkier og neseblødning til gastrointestinale blødninger grad 3 eller 4 og CNS-blødninger ble rapportert hos pasienter behandlet med SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Væskeretensjon

Diverse bivirkninger slik som pleuraeffusjon, ascites, lungeødem og perikardeffusjon med eller uten overflatisk ødem kan samlet beskrives som "væskeretensjon". I nylig diagnostisert kronisk fase KML studie, etter minimum 60 måneders oppfølging, inkluderte bivirkninger i form av væskeretensjon relatert til dasatinib pleuraeffusjon (28 %), overflatisk lokalisert ødem (14 %), pulmonal hypertensjon

(5 %), generalisert ødem (4 %) og perikardeffusjon (4 %). Hjertesvikt/hjerte-dysfunksjon og lungeødem ble rapportert hos < 2 % av pasientene.

Den kumulative hyppigheten av dasatinibrelatert pleuraeffusjon (alle grader) over tid var 10 % ved 12 måneder, 14 % ved 24 måneder, 19 % ved 36 måneder, 24 % ved 48 måneder og 28 % ved 60 måneder. Totalt 46 pasienter som ble behandlet med dasatinib hadde tilbakevendende pleuraeffusjon. 17 pasienter hadde 2 separate bivirkninger, 6 hadde 3 bivirkninger, 18 hadde 4 til 8 bivirkninger og 5 hadde > 8 episoder med pleuraeffusjon.

Gjennomsnittlig tid til første dasatinibrelatert grad 1 eller 2 pleuraeffusjon var 114 uker (variasjon 4-299 uker). Færre enn 10 % av pasientene med pleuraeffusjon hadde alvorlig (grad 3 eller 4) dasatinibrelatert pleuraeffusjon. Gjennomsnittlig tid til første forekomst av grad ≥ 3 dasatinibrelatert pleuraeffusjon var 175 uker (variasjon 114-274 uker). Gjennomsnittlig varighet av dasatinibrelatert pleuraeffusjon (alle grader) var 283 dager (~40 uker).

Pleuraeffusjon var vanligvis reversibel og ble håndtert ved avbrutt SPRYCEL-behandling og ved bruk av diuretika eller annen passende støttebehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Blant pasienter med legemiddelrelatert pleuraeffusjon som ble behandlet med dasatinib (n=73), ble dosen avbrutt hos 45 (62 %) og dosen redusert hos 30 (41 %). I tillegg fikk 34 (47 %) diuretika, 23 (32 %) kortikosterioder og 20 (27 %) både kortikosteroider og diuretika. Ni (12 %) pasienter gjennomgikk terapeutisk torakocentese.

Seks prosent av pasientene som ble behandlet med dasatinib, seponerte behandlingen pga. legemiddelrelatert pleuraeffusjon.

Pleuraeffusjon påvirket ikke pasientenes mulighet til å oppnå respons. Blant pasienter med pleuraeffusjon som ble behandlet med dasatinib, oppnådde 96 % cCCyR, 82 % oppnådde MMR og 50 % oppnådde MR4,5 på tross av avbrutt dosering eller dosejustering.

Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon vedrørende pasienter med kronisk fase KML og avansert fase KML eller Ph+ ALL.

Tilfeller av kylotoraks har blitt rapportert hos pasienter med pleuraeffusjon. Noen tilfeller av kylotoraks opphørte etter seponering, avbrudd eller dosereduksjon av dasatinib, men de fleste tilfeller krevde ytterligere behandling.

Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

PAH (prekapillær pulmonal arteriell hypertensjon fastsatt ved høyre hjertekateterisering) har blitt rapportert i forbindelse med behandling med dasatinib. I disse tilfellene ble PAH rapportert etter oppstart av behandling med dasatinib, og etter mer enn et år med behandling. Pasienter med rapportert PAH under behandling med dasatinib tok ofte andre legemidler samtidig eller hadde ko-morbiditeter i tillegg til den underliggende maligniteten. Bedring av hemodynamiske og kliniske parametere har blitt observert hos pasienter med PAH ved seponering av behandling med dasatinib.

QT-forlengelse

I fase III-studien hos pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML hadde én pasient (< 1 %) av pasientene behandlet med SPRYCEL en QTcF > 500 msek etter minimum 12 måneders oppfølging (se pkt. 4.4). Det ble ikke rapportert om ytterligere pasienter med QTcF > 500 msek etter minimum 60 måneders oppfølging.

I 5 kliniske fase II-studier hos pasienter med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling, ble det tatt gjentatte EKG'er på forhåndsdefinerte tidspunkter ved oppstart og under behandling, og disse ble lest sentralt for 865 pasienter som fikk 70 mg SPRYCEL to ganger daglig. QT-intervallet ble korrigert for hjerterytme etter Fridericia metode. Ved alle tidspunkter etter dose på dag 8 var gjennomsnittlige endringer i QTcF fra oppstart 4-6 msek, og øvre 95 % konfidensintervall < 7 msek. Av de 2182 pasientene med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling som fikk SPRYCEL i kliniske studier, rapporterte 15 (1 %) QTc forlengelse som en bivirkning. Tjueen pasienter (1 %) opplevde en QTcF > 500 msek (se pkt. 4.4).

Hjertebivirkninger

Pasienter med risikofaktorer eller tidligere hjertesykdom bør overvåkes nøye for tegn eller symptomer forenlig med hjertedysfunksjoner og bør evalueres og behandles på riktig måte (se pkt. 4.4).

Hepatitt B-reakivering

Hepatitt B-reakivering er rapportert i forbindelse med behandling med BCR-ABL TKIs. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død (se pkt. 4.4).

I fase III-studien på doseoptimalisering hos pasienter med kronisk fase KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling med imatinib (median varighet av behandlingen av 30 måneder), var insidensen av pleuraeffusjon og hjertesvikt/hjertedysfunksjoner lavere hos pasienter behandlet med SPRYCEL 100 mg én gang daglig, enn hos pasienter behandlet med SPRYCEL 70 mg to ganger daglig. Myelosuppresjon ble også rapportert mindre hyppig i behandlingsgruppen som fikk 100 mg én gang daglig (se unormale laboratorieprøver nedenfor). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet i gruppen som fikk 100 mg én gang daglig var 37 måneder (variasjon 1-91 måneder). Kumulativ gradering av utvalgte bivirkninger som ble rapportert hos gruppen med anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig er vist i tabell 6a.

Tabell 6a: Utvalgte bivirkninger rapportert i fase III-studien på doseoptimalisering: (imatinib-intolerant eller -resistent kronisk fase KML)^a

	Minst 2 års oppfølging		Minst 5 års oppfølging		Minst 7 års oppfølging	
	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4
Fortrunkket term	Prosent (%) av pasientene					
Diaré	27	2	28	2	28	2
Væskeretensjon	34	4	42	6	48	7
Overflatisk ødem	18	0	21	0	22	0
Pleuraeffusjon	18	2	24	4	28	5
Generalisert ødem	3	0	4	0	4	0
Perikardeffusjon	2	1	2	1	3	1
Pulmonal hypertensjon	0	0	0	0	2	1
Blødning	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinal blødning	2	1	2	1	2	1

^a Rapporterte resultater fra fase III-studien på doseoptimalisering i populasjon med anbefalt startdose 100 mg én gang daglig (n=165)

I fase III-studien på doseoptimalisering hos pasienter med avansert fase KML og Ph+ ALL var median behandlingsvarighet på 14 måneder for akselerert fase KML, 3 måneder for myeloid blast KML, 4 måneder for lymfoid blast KML og 3 måneder for Ph+ ALL. Utvalgte bivirkninger som ble rapportert ved anbefalt startdose på 140 mg én gang daglig er vist i tabell 6b. Et doseringsregime på 70 mg to ganger daglig ble også undersøkt. Doseringsregime 140 mg én gang daglig viste sammenlignbar effektprofil som 70 mg to ganger daglig, men en mer gunstig sikkerhetsprofil.

Tabell 6b: Utvalgte bivirkninger som ble rapportert i fase III-studien på doseoptimalisering: Avansert fase KML og Ph+ ALL^a

	140 mg én gang daglig n=304	
	Alle grader	Grad 3/4
Fortrunkket term	Prosent (%) av pasientene	
Diaré	28	3
Væskeretensjon	33	7
Overflatisk ødem	15	< 1
Pleuraeffusjon	20	6
Generalisert ødem	2	0
Kongestiv	1	0
hjertesvikt/hjertedysfunksjon ^b		
Perikardeffusjon	2	1
Lungeødem	1	1
Blødning	23	8
Gastrointestinal blødning	8	6

^a Rapporterte resultater fra fase III-studien på doseoptimalisering i populasjon med anbefalt startdose 140 mg én gang daglig (n=304) ved 2 års avsluttende studieoppfølging.

^b Inkluderer ventrikulær dysfunksjon, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunksjon, nedsatt ejeksjonsfraksjon og ventrikelsvikt.

I tillegg var det to studier med totalt 161 pediatriske pasienter med Ph+ ALL hvor SPRYCEL ble administrert i kombinasjon med kjemoterapi. I den pivotale studien fikk 106 pediatriske pasienter SPRYCEL i kombinasjon med kjemoterapi på et kontinuerlig doseringsregime. I en støttstudie med 55 pediatriske pasienter fikk 35 SPRYCEL i kombinasjon med kjemoterapi på et ikke-kontinuerlig doseringsregime (to uker med behandling etterfulgt av én til to uker uten) og 20 fikk SPRYCEL i kombinasjon med kjemoterapi på et kontinuerlig doseringsregime. Blant de 126 pediatriske pasientene med Ph+ ALL behandlet med SPRYCEL på et kontinuerlig doseringsregime, var median behandlingsvarighet 23,6 måneder (variasjon 1,4 til 33 måneder).

Av de 126 pediatriske pasientene med Ph+ ALL på et kontinuerlig doseringsregime, opplevde 2 (1,6 %) bivirkninger som førte til seponering av behandlingen. Bivirkninger som ble rapportert i disse to pediatriske studiene med en frekvens på ≥ 10 % hos pasienter på et kontinuerlig doseringsregime, er vist i tabell 7. Det bemerkes at pleuraeffusjon ble rapportert hos 7 (5,6 %) av pasientene i denne gruppen, og er derfor ikke inkludert i tabellen.

Tabell 7: Bivirkninger rapportert hos ≥ 10 % av pediatriske pasienter med Ph+ ALL behandlet med SPRYCEL på et kontinuerlig doseringsregime i kombinasjon med kjemoterapi (N = 126)^a

Bivirkning	Prosent (%) av pasientene	
	Alle grader	Grad 3/4
Febril nøyotropeni	27,0	26,2
Kvalme	20,6	5,6
Oppkast	20,6	4,8
Abdominalmerter	14,3	3,2
Diaré	12,7	4,8
Pyreksi	12,7	5,6
Hodepine	11,1	4,8
Redusert appetitt	10,3	4,8
Fatigue	10,3	0

^a Blant totalt 106 pasienter i den pivotale studien fikk 24 pasienter pulver til mikstur, suspensjon minst én gang. Av disse fikk 8 pasienter utelukkende pulver til mikstur, suspensjon.

Unormale laboratorieprøver

Hematologi

Følgende unormale laboratorieprøver, grad 3 eller 4, ble rapportert hos pasienter som fikk SPRYCEL i en fase III nylig diagnostisert KML studie etter minimum 12 måneders oppfølging: nøytropeni (21 %), trombocytopeni (19 %) og anemi (10 %). Etter minimum 60 måneders oppfølging var kumulativ hyppighet av nøytropeni, trombocytopeni og anemi henholdsvis 29 %, 22 % og 13 %.

Hos pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML behandlet med SPRYCEL som opplevde grad 3 eller 4 myelosuppresjon, inntraff bedring vanligvis etter et kort doseavbrudd og/eller reduksjon og permanent seponering av behandlingen forekom hos 1,6 % av pasientene etter minimum 12 måneders oppfølging. Etter minimum 60 måneders oppfølging var den kumulative hyppigheten av permanent seponering på grunn av grad 3 eller 4 myelosuppresjon 2,3 %.

Hos pasienter med KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling var cytopeni (trombocytopeni, nøytropeni og anemi) et gjennomgående funn. Forekomsten av cytopeni var imidlertid også tydelig avhengig av stadiet av sykdommen. Frekvensen av unormale hematologiske verdier av grad 3 eller 4 er presentert i tabell 8.

Tabell 8: CTC grad 3/4 hematologiske laboratorieavvik i kliniske studier hos pasienter med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling^a

	Kronisk fase (n = 165) ^b	Akselerert fase (n = 157) ^c	Myeloid blastfase (n = 74) ^c	Lymfoid blastfase og Ph+ ALL (n = 168) ^c
	Prosent (%) av pasientene			
Hematologiske parametre				
Nøytropeni	36	58	77	76
Trombocytopeni	23	63	78	74
Anemi	13	47	74	44

^a Rapporterte resultater fra fase III-studien på doseoptimalisering ved 2 års oppfølging.

^b CA180-034 studieresultater ved anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig.

^c CA180-035 studieresultater ved anbefalt startdose på 140 mg én gang daglig.

CTC grader: nøytropeni (grad 3 $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/l$, grad 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocytopeni (grad 3 $\geq 25 < 50 \times 10^9/l$, grad 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemi (hemoglobin grad 3 $\geq 65 < 80$ g/l, grad 4 < 65 g/l).

Kumulativ grad 3 eller 4 cytopeni blant pasienter behandlet med 100 mg én gang daglig var tilsvarende ved 2 og 5 år. Dette inkluderer nøytropeni (35 % vs. 36 %), trombocytopeni (23 % vs. 24 %) og anemi (13 % vs. 13 %).

Pasienter som opplevde grad 3 eller 4 myelosuppresjon kom seg normalt igjen etter kort opphold i doseringen og/eller dosereduksjon, og permanent seponering av behandlingen forekom hos 5 % av pasientene. De fleste pasientene fortsatte behandlingen uten ytterligere tegn på myelosuppresjon.

Biokjemi

I den nylig diagnostisert kronisk fase KML studien, var grad 3 eller 4 hypofosfatemi rapportert hos 4 % av pasientene som ble behandlet med SPRYCEL og grad 3 eller 4 økning av transaminaser, kreatinin og bilirubin ble rapportert hos ≤ 1 % av pasientene etter minimum 12 måneders oppfølging. Etter minimum 60 måneders oppfølging var den kumulative hyppigheten av grad 3 eller 4 hypofosfatemi 7 %, grad 3 eller 4 økning av kreatinin og bilirubin var 1 % og grad 3 eller 4 økning av transaminaser forble 1 %. Det forekom ingen seponeringer av behandling med SPRYCEL på grunn av disse biokjemiske laboratorieverdiene.

2 års oppfølging

Grad 3 eller 4 forhøyninger av transaminaser eller bilirubin ble rapportert hos 1 % av pasienter med kronisk fase KML (resistens eller intoleranse overfor imatinib), men det ble rapportert forhøyninger med en økt hyppighet på 1 til 7 % av pasienter med fremskreden fase KML og Ph+ ALL. Dette ble vanligvis håndtert med dosereduksjon eller seponering. I fase III doseoptimaliseringsstudien med

kronisk fase KML ble det rapportert om grad 3 eller 4 forhøyninger av transaminaser eller bilirubin hos $\leq 1\%$ av pasientene, med tilsvarende lav forekomst i de fire behandlingsgruppene. I fase III doseoptimaliseringsstudien med avansert fase KML og Ph+ ALL, ble grad 3 eller 4 forhøyninger av transaminaser eller bilirubin rapportert hos 1 % til 5 % av pasientene på tvers av behandlingsgruppene.

Omtrent 5 % av dasatinibbehandlede pasienter med normale utgangsverdier opplevde forbigående hypokalsemi av grad 3 eller 4 en eller annen gang i løpet av studien. Generelt var det ingen kliniske symptomer forbundet med nedsatt kalsiumnivå. Pasienter som utviklet grad 3 eller 4 hypokalsemi ble bedre med oralt kalsiumtilskudd. Grad 3 eller 4 hypokalsemi, hypokalemi og hypofosfatemi ble rapportert hos pasienter med alle faser av KML, men ble rapportert med en større hyppighet hos pasienter med myeloid eller lymfoid blastfase KML og Ph+ ALL. Grad 3 eller 4 økninger i kreatinin ble rapportert hos $< 1\%$ av pasientene med kronisk fase KML og ble rapportert med en økt frekvens hos 1 til 4 % av pasientene med fremskreden fase KML.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen til SPRYCEL administrert som monoterapi til pediatriske pasienter med Ph+ KML-KF samsvarte med sikkerhetsprofilen hos voksne.

Sikkerhetsprofilen til SPRYCEL administrert i kombinasjon med kjemoterapi til pediatriske pasienter med Ph+ ALL samsvarte med den kjente sikkerhetsprofilen til SPRYCEL hos voksne, samt de forventede effektene av kjemoterapi, med unntak av en lavere hyppighet av pleuraeffusjon hos pediatriske pasienter sammenlignet med voksne.

I de pediatriske KML-studiene samsvarte ratene av laboratorieavvik med den kjente profilen for laboratorieparametre hos voksne.

I de pediatriske ALL-studiene samsvarte ratene av laboratorieavvik med den kjente profilen for laboratorieparametre hos voksne, innenfor konteksten av en pasient med akutt leukemi som får et regime med bakgrunnskjemoterapi.

Spesielle populasjoner

Mens sikkerhetsprofilen av SPRYCEL hos eldre var lik med den hos den yngre populasjonen, er det mer sannsynlig at pasienter på 65 år eller eldre opplever vanlige rapporterte bivirkninger slik som fatigue (utmattelse), pleuraeffusjon, dyspné, hoste, blødning i nedre del av mage-tarmsystemet og appetittforstyrrelser, og mer sannsynlig å oppleve mindre vanlige rapporterte bivirkninger slik som oppblåst mage, svimmelhet, perikardeffusjon, kongestiv hjertesvikt og vektøkning og bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering av SPRYCEL i kliniske studier er begrenset til enkelttilfeller. Den høyeste overdosen på 280 mg per dag i en uke er rapportert hos to pasienter, og begge utviklet en signifikant nedgang i antall blodplater. Siden dasatinib er forbundet med grad 3 eller 4 myelosuppresjon (se pkt. 4.4) skal pasienter som tar mer enn den anbefalte dosen følges nøye for myelosuppresjon, og gis passende støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01E A02

Farmakodynamikk

Dasatinib hemmer aktiviteten av BCR-ABL-kinasen og kinaser av SCR-familien, sammen med et antall andre utvalgte onkogene kinaser, inkludert cKIT, efrinreseptorkinaser (EPH) og PDGF β -reseptor. Dasatinib er en potent, subnanomolar hemmer av BCR-ABL-kinasen med potens ved konsentrasjoner på 0,6-0,8 nM. Det binder seg til både den inaktive og aktive konformasjonen av BCR-ABL-enzymet.

Virkningsmekanisme

In vitro er dasatinib aktiv i leukemiske cellelinjer som representerer varianter av imatinibfølsom og -resistent sykdom. Disse ikke-kliniske studiene viser at dasatinib kan overvinne imatinib-resistens forårsaket av overekspresjon av BCR-ABL, mutasjoner i BCR-ABL-kinasens domene, aktivisering av alternative signalveier som inkluderer kinaser av SCR-familien (LYB, HCK), samt overekspresjon av multidrug resistens (MDR)-genet. I tillegg hemmer dasatinib kinaser av SCR-familien ved subnanomolare konsentrasjoner.

I separate *in vivo*-eksperimenter med murine KML-modeller, forebygget dasatinib utvikling av kronisk KML til blastfase, og forlenget overlevelsestiden hos mus med pasientderiverte KML-cellelinjer voksende på forskjellige steder, inkludert i sentralnervesystemet.

Klinisk effekt og sikkerhet

I fase I-studien ble hematologisk og cytogenetisk respons observert i alle faser av KML og i Ph+ ALL hos de første 84 pasientene som ble behandlet og fulgt opp i opptil 27 måneder. Responsene var varige i alle faser av KML og Ph+ ALL.

Fire kliniske en-arms, ikke-kontrollerte, åpne fase II-studier ble utført for å bestemme sikkerhet og effekt av dasatinib hos pasienter med KML i kronisk fase, akselerert fase eller myeloid blastfase, som enten var resistente eller intolerante overfor imatinib. En randomisert ikke-komparativ studie ble utført hos pasienter i kronisk fase hvor startbehandling med 400 eller 600 mg imatinib ikke ga tilstrekkelig effekt. Startdosen var 70 mg dasatinib 2 ganger daglig. Dosejusteringer for å bedre effekt eller for å håndtere toksisitet (se pkt. 4.2) var tillatt.

To randomiserte, åpne fase III-studier ble utført for å evaluere effekten av dasatinib administrert én gang daglig sammenlignet med dasatinib administrert to ganger daglig. I tillegg ble en åpen, randomisert komparativ fase III-studie gjennomført hos voksne pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML.

Vurderinger av effekten av dasatinib er basert på hematologiske og cytogenetiske responsrater. Varigheten av responsen og estimerte overlevelseshaster gir ytterligere bevis for den kliniske fordelene av dasatinib.

Totalt 2712 pasienter ble evaluert i kliniske studier, av disse var 23 % ≥ 65 år og 5 % var ≥ 75 år.

KML i kronisk fase - nylig diagnostisert

En internasjonal, åpen, multisenter, randomisert, komparativ fase III-studie ble utført hos voksne pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML. Pasientene ble randomisert til å få enten 100 mg SPRYCEL én gang daglig eller 400 mg imatinib én gang daglig. Det primære endepunktet var graden av komplett cytogenetisk respons (cCCyR) bekreftet innen 12 måneder. Sekundære endepunkter var varighet av tid med cCCyR (måling på responsvarigheten), tid til cCCyR, grad av molekylær hovedrespons (MMR), tid til MMR, progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Andre relevante effekt resultater inkluderte CCyR og grad av komplett molekylær respons (CMR). Denne studien er pågående.

Totalt 519 pasienter ble randomisert til en behandlingsgruppe: 259 til SPRYCEL og 260 til imatinib. Egenskaper ved baseline var velbalansert mellom de to behandlingsgruppene i forhold til alder (medianalder var 46 år for SPRYCEL-gruppen og 49 år for imatinib-gruppen, hvor henholdsvis 10 % og 11 % av pasientene var 65 år eller eldre), kjønn (kvinner henholdsvis 44 % og 37 %) og folkeslag (henholdsvis 51 % og 55 % kaukasiere; 42 % og 37 % asiater). Ved baseline var distribusjonen av Hasford Score lik i SPRYCEL og imatinibbehandlingsgruppene (lav risiko henholdsvis: 33 % og 34 %; intermediær risiko henholdsvis 48 % og 47 %; høy risiko henholdsvis: 19 % og 19 %). Oppfølging i minimum 12 måneder viste at 85 % av pasientene som ble randomisert til SPRYCEL-gruppen og 81 % av pasientene som ble randomisert til imatinib-gruppen fortsatt fikk førstelinjebehandling. Seponering innen 12 måneder på grunn av sykdomsprogresjon forekom hos 3 % av pasientene som ble behandlet med SPRYCEL og 5 % av pasientene som ble behandlet med imatinib.

Oppfølging i minimum 60 måneder viste at 60 % av pasientene som ble randomisert til SPRYCEL-gruppen og 63 % av pasientene som ble randomisert til imatinib-gruppen fortsatt fikk førstelinjebehandling. Seponering innen 60 måneder på grunn av sykdomsprogresjon forekom hos 11 % av pasientene som ble behandlet med SPRYCEL og 14 % av pasientene som ble behandlet med imatinib.

Effektresultatene er presentert i tabell 9. En statistisk signifikant større andel av pasientene i SPRYCEL-gruppen oppnådde en cCCyR sammenlignet med pasientene i imatinib-gruppen innenfor de første 12 månedene av behandlingen. Effekten av SPRYCEL ble konsekvent påvist i de ulike subgruppene, inkludert alder, kjønn og baseline Hasford Score.

Tabell 9: Effektresultater fra en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML

	SPRYCEL n = 259	imatinib n = 260	p-verdi
Responstrate (95 % KI)			
Cytogenetisk respons innenfor 12 måneder			
cCCyR ^a	76,8 % (71,2-81,8)	66,2 % (60,1-71,9)	p < 0,007*
CCyR ^b	85,3 % (80,4-89,4)	73,5 % (67,7-78,7)	—
innenfor 24 måneder			
cCCyR ^a	80,3 %	74,2 %	—
CCyR ^b	87,3 %	82,3 %	—
innenfor 36 måneder			
cCCyR ^a	82,6 %	77,3 %	—
CCyR ^b	88,0 %	83,5 %	—
innenfor 48 måneder			
cCCyR ^a	82,6 %	78,5 %	—
CCyR ^b	87,6 %	83,8 %	—
innenfor 60 måneder			
cCCyR ^a	83,0 %	78,5 %	—
CCyR ^b	88,0 %	83,8 %	—
Molekylær hovedrespons^c			
12 måneder	52,1 % (45,9-58,3)	33,8 % (28,1-39,9)	p < 0,00003*
24 måneder	64,5 % (58,3-70,3)	50 % (43,8-56,2)	—
36 måneder	69,1 % (63,1-74,7)	56,2 % (49,9-62,3)	—
48 måneder	75,7 % (70,0-80,8)	62,7 % (56,5-68,6)	—
60 måneder	76,4 % (70,8-81,5)	64,2 % (58,1-70,1)	p = 0,0021
Hazard ratio (HR)			
innenfor 12 måneder (99,99 % KI)			
Tid-til cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p < 0,0001*
Tid-til MMR	2,01 (1,2-3,4)		p < 0,0001*
cCCyR varighet	0,7 (0,4-1,4)		p < 0,035
innenfor 24 måneder (95 % KI)			
Tid-til cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Tid-til MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
cCCyR varighet	0,77 (0,55-1,10)		—
innenfor 36 måneder (95 % KI)			
Tid-til cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—
Tid-til MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
cCCyR varighet	0,77 (0,53-1,11)		—
innenfor 48 måneder (95 % KI)			
Tid-til cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Tid-til MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
cCCyR varighet	0,81 (0,56-1,17)		—
innenfor 60 måneder (95 % KI)			
Tid-til cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p = 0,0001
Tid-til MMR	1,54 (1,25-1,89)		p < 0,0001
cCCyR varighet	0,79 (0,55-1,13)		p = 0,1983

^a Bekreftet komplett cytogenetisk respons (cCCyR) er definert som respons notert ved to etterfølgende anledninger (minst 28 dager i mellom).

^b Komplette cytogenetisk respons (CCyR) er basert på en enkel cytogenetisk evaluering av beinmarg.

^c Molekylær hovedrespons (når som helst) var definert som BCR-ABL ratio ≤ 0,1 % ved RQ-PCR av perifere blodprøver standardisert med internasjonal skala. Dette er kumulative rater som representerer minimum oppfølging for den spesifiserte tidsperioden.

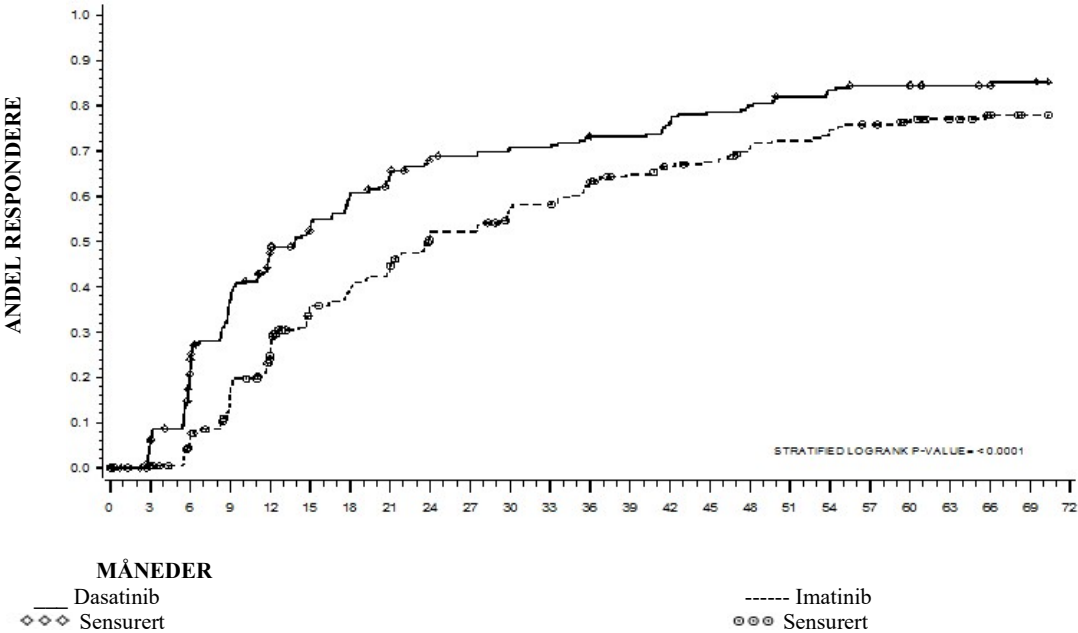
*Tilpasset Hasford Score og indikerte statistisk signifikans ved et predefinert nominalnivå av signifikans.

KI = konfidensintervall

Etter 60 måneders oppfølging var median tid til cCCyR 3,1 måneder i SPRYCEL-gruppen og 5,8 måneder i imatinib-gruppen hos pasienter med en komplett CCyR. Median tid til MMR etter 60 måneders oppfølging var 9,3 måneder i SPRYCEL-gruppen og 15,0 måneder i imatinib-gruppen hos pasienter med en MMR. Disse resultatene stemmer overens med resultatene ved 12, 24 og 36 måneder.

Tid til MMR er vist grafisk i figur 1. Tid til MMR var gjennomgående kortere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib.

Figur 1: Kaplan-Meier kurve for tid til molekylær hovedrespons (MMR)

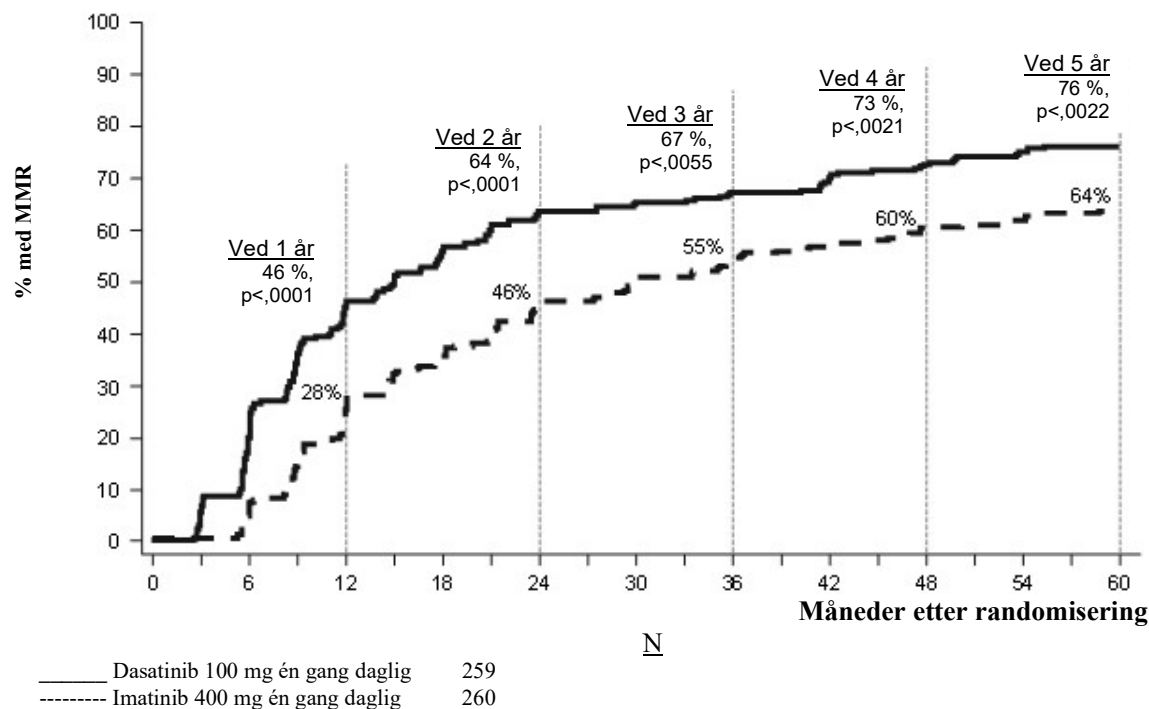


GRUPPE	# RESPONDERE / # RANDOMISERT	HAZARD RATIO (95 % KI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib over imatinib		1,54
(1,25-1,89)		

Raten av cCCyR i SPRYCEL- og imatinibbehandlingsgruppene var i overensstemmelse med primært endepunkt henholdsvis innenfor 3 måneder (54 % og 30 %), 6 måneder (70 % og 56 %), 9 måneder (75 % og 63 %), 24 måneder (80 % og 74 %), 36 måneder (83 % og 77 %), 48 måneder (83 % og 79 %) og 60 måneder (83 % og 79 %). Raten av MMR i SPRYCEL og imatinibbehandlingsgruppene var også i overensstemmelse med det primære endepunktet henholdsvis innenfor 3 måneder (8 % og 0,4 %), 6 måneder (27 % og 8 %), 9 måneder (39 % og 18 %), 12 måneder (46 % og 28 %), 24 måneder (64 % og 46 %), 36 måneder (67 % og 55 %), 48 måneder (73 % og 60 %) og 60 måneder (76 % og 64 %).

MMR andel ved spesifikke tidspunkter er vist grafisk i figur 2. Andel MMR var gjennomgående høyere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib.

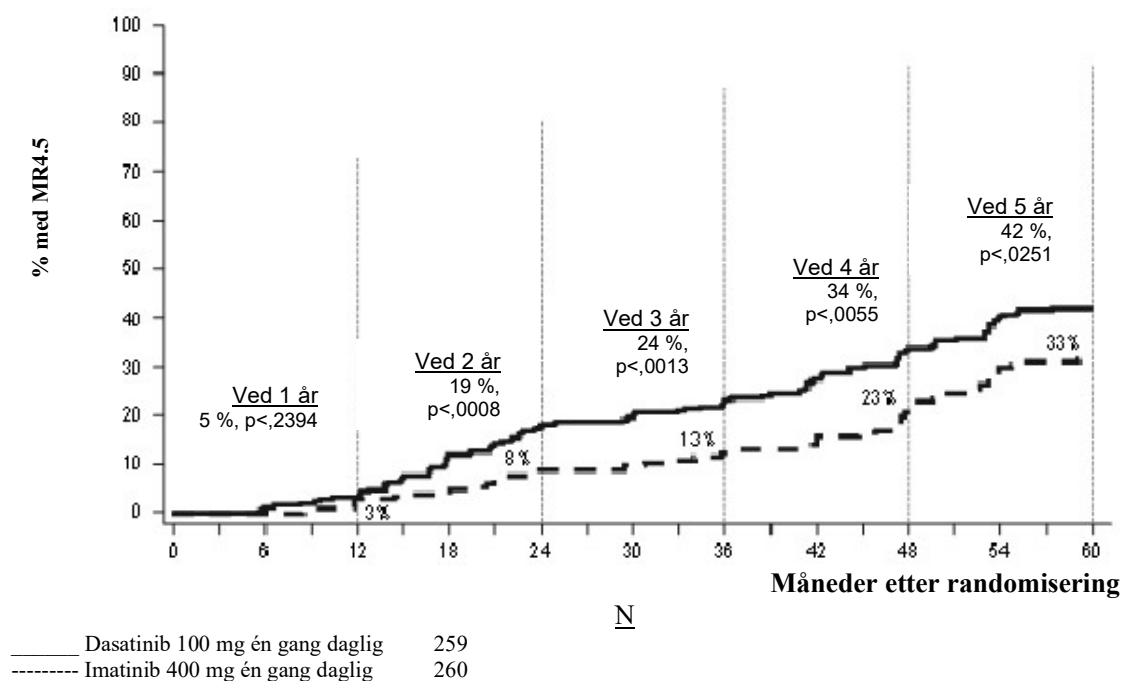
Figur 2: MMR andel over tid – alle randomiserte pasienter i en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML



Andelen pasienter som oppnådde en BCR-ABL ratio på $\leq 0,01$ % (4-log reduksjon) når som helst, var høyere i SPRYCEL-gruppen sammenlignet med imatinib-gruppen (54,1 % versus 45 %). Andelen pasienter som oppnådde en BCR-ABL ratio på $\leq 0,0032$ % (4,5-log reduksjon) når som helst, var høyere i SPRYCEL-gruppen sammenlignet med imatinib-gruppen (44 % versus 34 %).

MR4,5 andel over tid er vist grafisk i figur 3. Andel av MR4,5 over tid var gjennomgående høyere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib.

Figur 3: MR4,5 andel over tid – alle randomiserte pasienter i en fase III-studie av nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML



Raten av MMR til enhver tid i hver risikogruppe basert på Hasford score, var høyere i SPRYCEL-gruppen sammenlignet med imatinib-gruppen (lav risiko: 90 % og 69 %, middels risiko: 71 % og 65 %, høy risiko: 67 % og 54 %, henholdsvis).

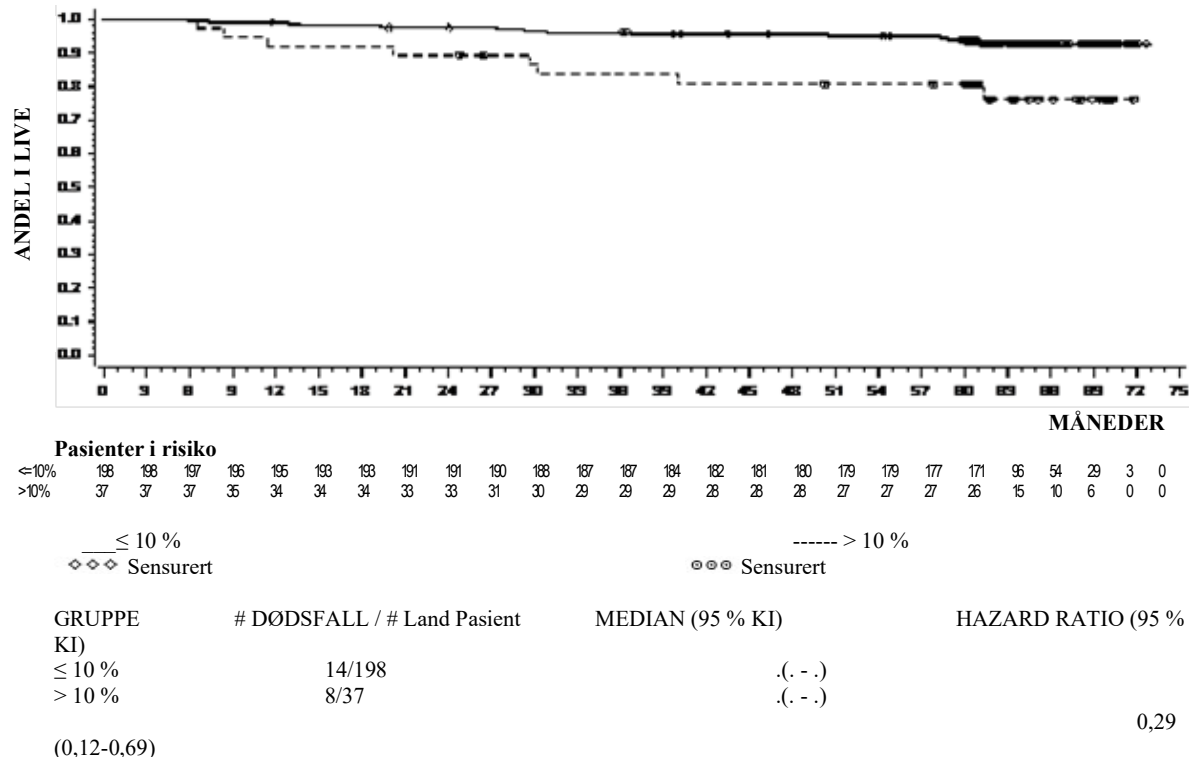
I en tilleggsanalyse oppnådde flere pasienter som ble behandlet med dasatinib (84 %) tidlig molekylær respons (definert som BCR-ABL-nivåer ≤ 10 % ved 3 måneder) sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib (64 %). Pasientene som oppnådde tidlig molekylær respons hadde en lavere risiko for transformasjon, høyere rate av progresjonsfri overlevelse (PFS) og høyere rate av total overlevelse (OS), som vist i tabell 10.

Tabell 10: Dasatinib pasienter med BCR-ABL ≤ 10 % og > 10 % ved 3 måneder

Dasatinib N=235	Pasienter med BCR-ABL ≤ 10 % ved 3 måneder	Pasienter med BCR-ABL > 10 % ved 3 måneder
Antall pasienter (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformasjon ved 60 måneder, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Raten av PFS ved 60 måneder (95 % KI)	92,0 % (89,6, 95,2)	73,8 % (52,0, 86,8)
Raten av OS ved 60 måneder (95 % KI)	93,8 % (89,3, 96,4)	80,6 % (63,5, 90,2)

Andel total overlevelse (OS) ved spesifikke tidspunkter er vist grafisk i figur 4. Andel OS var gjennomgående høyere hos pasienter som ble behandlet med dasatinib og som oppnådde BCR-ABL nivå ≤ 10 % ved 3 måneder enn de som ikke oppnådde det.

Figur 4: Landmark plot for totaloverlevelse (OS) for dasatinib ved BCR-ABL nivå ($\leq 10\%$ eller $> 10\%$) ved 3 måneder i en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML



Sykdomsprogresjon ble definert som stigning i antall hvite blodceller til tross for hensiktsmessig behandling, tap av CHR, delvis CyR eller CCyR, progresjon til akselerert fase eller blastfase eller død. Den estimerte 60 måneder PFS-raten var 88,9 % (KI: 84 %-92,4 %) for både dasatinib- og imatinibbehandlede pasienter. Transformasjon til akselerert fase eller blastfase forekom hos færre dasatinibbehandlede pasienter (n=8, 3 %) sammenlignet med imatinibbehandlede pasienter (n=15, 5,8 %) ved 60 måneder. Den estimerte 60 måneders overlevelsesraten for dasatinib- og imatinibbehandlede pasienter var henholdsvis 90,9 % (KI: 86,6 %-93,8 %) og 89,6 % (KI: 85,2 %-92,8 %). Det var ingen forskjell i OS (HR 1,01, 95 % KI: 0,58-1,73, p=0,9800) og PFS (HR 1,00, 95 % KI: 0,58-1,72, p=0,9998) mellom dasatinib og imatinib.

BCR-ABL sekvensering ble utført på tilgjengelige blodprøver fra pasienter som rapporterte om sykdomsprogresjon eller som avsluttet behandling med dasatinib- eller imatinib. Tilsvarende forekomst av mutasjon ble observert i begge behandlingsgruppene. De observerte mutasjonene blant pasienter behandlet med dasatinib var T315I, F317I/L og V299L. I gruppen som ble behandlet med imatinib ble et annet spekter av mutasjoner observert. Dasatinib ser ikke ut til, basert på *in vitro*-data, å være aktiv overfor T315I-mutasjonen.

Kronisk fase KML - Resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling

To kliniske studier ble utført på pasienter som var resistente eller intolerante overfor imatinib; primært endepunkt for effekt i disse studiene var "major" cytogenetisk respons (MCyR):

Studie 1

En åpen, randomisert, ikke-komparativ multisenterstudie ble utført hos pasienter som ikke hadde tilstrekkelig effekt av startbehandling med 400 eller 600 mg imatinib. De ble randomisert (2:1) til enten dasatinib (70 mg to ganger daglig) eller imatinib (400 mg to ganger daglig). Det var tillatt å bytte over til den andre behandlingsgruppen hvis pasienten viste tegn på sykdomsprogresjon eller intoleranse som ikke kunne håndteres med dosejusteringer. Det primære endepunkt var MCyR ved 12 uker. Resultater fra 150 pasienter er tilgjengelig: 101 ble randomisert til dasatinib og 49 til imatinib

(alle var resistente overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til randomisering var 64 måneder i dasatinib-gruppen og 52 måneder i imatinib-gruppen. Alle pasientene var tungt behandlet på forhånd. Med imatinib ble komplett hematologisk respons (CHR) på forhånd oppnådd hos 93 % av pasientene, og MCyR ble på forhånd oppnådd hos 28 % og 29 % av pasientene i henholdsvis dasatinib og imatinib-gruppen.

Median varighet av behandlingen var 23 måneder for dasatinib (med 44 % av pasientene til nå behandlet i > 24 måneder) og 3 måneder for imatinib (med 10 % av pasientene til nå behandlet i > 24 måneder). Nittitre av pasientene i dasatinib-gruppen og 82 % av pasientene i imatinib-gruppen oppnådde CHR før behandlingsbytte.

Ved 3 måneder ble MCyR oftere oppnådd i dasatinib-gruppen (36 %) enn i imatinib-gruppen (29 %). Videre ble komplett cytogenetisk respons (CCyR) oppnådd hos 22 % av pasientene i dasatinib-gruppen, mens kun 8 % oppnådde CCyR i imatinib-gruppen. Med lengre behandling og oppfølging (median tid på 24 måneder) ble MCyR oppnådd hos 53 % av de dasatinibbehandlede pasientene (CCyR hos 44 %) og 33 % av de imatinibbehandlede pasientene (CCyR hos 18 %) før behandlingsbytte. Blant pasientene som hadde fått imatinib 400 mg før de inngikk i studien ble MCyR oppnådd hos 61 % av pasientene i dasatinib-gruppen og 50 % i imatinib-gruppen.

Basert på Kaplan-Meier-estimer var andelen pasienter som opprettholdt MCyR i 1 år 92 % (95 % KI: [85 %-100 %]) for dasatinib (CCyR 97 %, 95 % KI: [92 %-100 %]) og 74 % (95 % KI: [49 %-100 %]) for imatinib (CCyR 100 %). Andelen av pasienter som opprettholdt MCyR i 18 måneder var 90 % (95 % KI: [82 %-98 %]) for dasatinib (CCyR 94 %, 95 % KI: [87 %-100 %]) og 74 % (95 % KI: [49 %-100 %]) for imatinib (CCyR 100 %).

Basert på Kaplan-Meier-estimer var andelen av pasienter som hadde progresjonfri overlevelse (PFS) i 1 år 91 % (95 % KI: [85 %-97 %]) for dasatinib og 73 % (95 % KI: [54 %-91 %]) for imatinib. Andelen pasienter som hadde PFS etter 2 år var 86 % (95 % KI: [78 %-93 %]) for dasatinib og 65 % (95 % KI: [43 %-87 %]) for imatinib.

Totalt 43 % av pasientene i dasatinib-gruppen og 82 % i imatinib-gruppen hadde behandlingssvikt, definert som sykdomsprogresjon eller bytte over til den andre behandlingsgruppen (manglende effekt, intoleranse overfor studielegemidlet etc.).

Andelen av stor molekylær respons (definert som BCR-ABL/kontrolltranskripter $\leq 0,1$ % ved RQ-PCR i perifere blodprøver) før behandlingsbytte var 29 % for dasatinib og 12 % for imatinib.

Studie 2

En åpen, enarmet multisenterstudie ble utført hos pasienter som var intolerante eller resistente overfor imatinib (dvs. pasienter som opplevde betydelig toksisitet som forhindret videre behandling med imatinib).

Totalt 387 pasienter fikk dasatinib 70 mg to ganger daglig (288 resistente og 99 intolerante). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 61 måneder. Størstedelen av pasientene (53 %) hadde tidligere vært behandlet med imatinib i mer enn 3 år. De fleste av de resistente pasientene (72 %) hadde fått imatinib i dosering > 600 mg. I tillegg til imatinib hadde 35 % av pasientene tidligere fått cytotoksisk kjemoterapi, 65 % hadde tidligere fått interferon og 10 % hadde tidligere gjennomgått stamcelletransplantasjon. Trettiåtte prosent av pasientene hadde ved oppstart påviste mutasjoner som er kjent for å medføre imatinib-resistens. Median varighet av behandling med dasatinib var 24 måneder, og 51 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Resultater vedrørende effekt presenteres i tabell 11. MCyR ble oppnådd hos 55 % av de imatinib-resistente pasientene og 82 % av de imatinib-intolerante pasientene. Med minimum 24 måneders oppfølgingstid hadde 21 av de 240 pasientene som hadde oppnådd MCyR hatt progresjon, og median varighet av MCyC var fortsatt ikke oppnådd.

Basert på Kaplan-Meier-estimer opprettholdt 95 % (95 % KI: [92 %-98 %]) av pasientene MCyR i 1 år og 88 % (95 % KI: [83 %-93 %]) opprettholdt MCyR i 2 år. Andelen av pasienter som opprettholdt CCyR i 1 år var 97 % (95 % KI: [94 %-99 %]) og i 2 år 90 % (95 % KI: [86 %-95 %]). Førtito prosent av de imatinib-resistente pasientene uten tidligere MCyR overfor imatinib (n=188) oppnådde en MCyR med dasatinib.

Det var 45 forskjellige BCR-ABL-mutasjoner hos 38 % av pasientene som ble innrullert i denne studien. Fullstendig hematologisk respons eller MCyR ble oppnådd hos pasienter som skjulte en rekke av BCR-ABL-mutasjonene assosiert med imatinib-resistens, bortsett fra T315I. Andelen med MCyR etter 2 år var sammenlignbare uavhengig av om pasientene hadde noen BCR-ABL-mutasjoner, P-loop-mutasjoner eller ingen mutasjoner (henholdsvis 63 %, 61 % og 62 %) ved oppstart.

Blant imatinib-resistente pasienter var estimert andel PFS 88 % (95 % KI: [84 %-92 %]) ved 1 år og 75 % (95 % KI: [69 %-81 %]) etter 2 år. Blant imatinib-intolerante pasienter var estimert andel PFS 98 % (95 % KI: [95 %-100 %]) ved 1 år og 94 % (95 % KI: [88 %-99 %]) etter 2 år.

Andelen stor molekylær respons ved 24 måneder var 45 % (35 % for imatinib-resistente pasienter og 74 % for imatinib-intolerante pasienter).

KML i akselerert fase

En åpen enarmet multisenterstudie ble utført på pasienter som var intolerante eller resistente overfor imatinib. Totalt 174 pasienter fikk dasatinib i doseringen 70 mg to ganger daglig (161 resistente og 13 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 82 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 14 måneder, og 31 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen stor molekylær respons (vurdert hos 41 pasienter med en CCyR) var 46 % ved 24 måneder. Ytterligere resultater vedrørende effekt presenteres i tabell 11.

KML i myelogen blastfase

En åpen enarmet multisenterstudie ble utført på pasienter som var intolerante eller resistente overfor imatinib. Totalt 109 pasienter fikk dasatinib i doseringen 70 mg to ganger daglig (99 resistente og 10 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 48 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 3,5 måneder, og 12 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen stor molekylær respons (vurdert hos 19 pasienter med en CCyR) var 68 % ved 24 måneder. Ytterligere resultater vedrørende effekt presenteres i tabell 11.

Lymfoid blastfase KML og Ph+ ALL

En åpen enarmet multisenterstudie ble utført hos pasienter med KML i lymfoid blastfase eller Ph+ ALL, som var resistente eller intolerante mot imatinibbehandling. Totalt 48 pasienter med KML i lymfoid blastfase fikk dasatinib i doseringen 70 mg to ganger daglig (42 resistente og 6 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 28 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 3 måneder, og 2 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen stor molekylær respons (alle 22 behandlede pasienter med en CCyR) var 50 % ved 24 måneder. I tillegg fikk 46 pasienter med Ph+ ALL dasatinib i doseringen 70 mg to ganger daglig (44 resistente og 2 intolerante overfor imatinib). Median tid fra diagnostisering til behandlingsstart var 18 måneder. Median varighet av behandling med dasatinib var 3 måneder, og 7 % av pasientene har til nå blitt behandlet i > 24 måneder. Andelen stor molekylær respons (alle 25 behandlede pasienter med en CCyR) var 52 % ved 24 måneder. Ytterligere resultater vedrørende effekt presenteres i tabell 11. Det ble registrert at ”major” hematologisk respons (MaHR) som regel ble oppnådd raskt (de fleste innen 35 dager fra oppstart med dasatinib hos pasienter med KML i lymfoid blastfase, og innen 55 dager hos pasienter med Ph+ ALL).

Tabell 11: Effekt i enarmede kliniske fase II-studier med SPRYCEL^a

	Kronisk (n=387)	Akselerert (n=174)	Myeloid blast (n=109)	Lymfoid blast (n=48)	Ph+ ALL (n=46)
Hematologisk responsrate^b (%)					
MaHR (95 % KI)	n/a	64 % (57-72)	33 % (24-43)	35 % (22-51)	41 % (27-57)
CHR (95 % KI)	91 % (88-94)	50 % (42-58)	26 % (18-35)	29 % (17-44)	35 % (21-50)
NEL (95 % KI)	n/a	14 % (10-21)	7 % (3-14)	6 % (1-17)	7 % (1-18)
Varighet av MaHR (%; Kaplan-Meier-estimer)					
1 år	n/a	79 % (71-87)	71 % (55-87)	29 % (3-56)	32 % (8-56)
2 år	n/a	60 % (50-70)	41 % (21-60)	10 % (0-28)	24 % (2-47)
Cytogenetisk respons^c (%)					
MCyR (95 % KI)	62 % (57-67)	40 % (33-48)	34 % (25-44)	52 % (37-67)	57 % (41-71)
CCyR (95 % KI)	54 % (48-59)	33 % (26-41)	27 % (19-36)	46 % (31-61)	54 % (39-69)
Overlevelse (%; Kaplan-Meier-estimer)					
Progresjonsfri					
1 år	91 % (88-94)	64 % (57-72)	35 % (25-45)	14 % (3-25)	21 % (9-34)
2 år	80 % (75-84)	46 % (38-54)	20 % (11-29)	5 % (0-13)	12 % (2-23)
Total					
1 år	97 % (95-99)	83 % (77-89)	48 % (38-59)	30 % (14-47)	35 % (20-51)
2 år	94 % (91-97)	72 % (64-79)	38 % (27-50)	26 % (10-42)	31 % (16-47)

Data beskrevet i tabellen ovenfor er fra studier hvor det ble brukt en startdose på 70 mg to ganger daglig. Se pkt. 4.2 for anbefalt startdose.

^a De uthevede tallene er resultatene for primære endepunkt.

^b Hematologiske responskriterier (alle responser bekreftet etter 4 uker): Stor ("major") hematologisk respons: (MaHR) = fullstendig hematologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukemi (NEL).

CHR (kronisk KML): hvite blodceller (WBC) ≤ institusjonens UNL, blodplater < 450 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramedullær sykdom.

CHR (fremskreden KML/Ph+ ALL): hvite blodceller (WBC) ≤ institusjonens UNL, nøytrofile ≥ 1000/mm³, blodplater ≥ 100 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i beinmarg ≤ 5 %, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramedullær sykdom.

NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC ≥ 500/mm³ og < 1000/mm³, eller blodplater ≥ 20 000/mm³ og ≤ 100 000/mm³.

^c Cytogenetiske responskriterier: fullstendig (0 % Ph+ metafaser) eller partiell (> 0 %-35 %). MCyR (0 %-35 %) kombinerer både fullstendig og partiell respons.

n/a = ikke relevant, KI = konfidensintervall, ULN = område for øvre normalverdi.

Utfallet hos pasienter med beinmargstransplantasjon etter dasatinibbehandlingen er ikke fullstendig evaluert.

Kliniske fase III-studier hos pasienter med KML i kronisk, akselerert eller myeloid blastfase, og Ph+ ALL som var resistente eller intolerante overfor imatinib

To randomiserte, åpne studier ble utført for å evaluere effekten av dasatinib gitt en gang daglig sammenlignet med dasatinib gitt to ganger daglig. Resultatene som beskrives nedenfor er basert på minimum 2 års og 7 års oppfølging etter oppstart av dasatinibbehandlingen.

Studie 1

I studien på kronisk fase KML var primært endepunkt MCyR hos imatinib-resistente pasienter. Viktigste sekundære endepunkt var MCyR av totalt daglig dosenivå hos de imatinib-resistente pasientene. Andre sekundære endepunkter inkluderte varighet av MCyR, PFS (progresjonsfri overlevelse) og samlet overlevelse. Totalt 670 pasienter, hvorav 497 imatinib-resistente, ble randomisert i grupper på dasatinib 100 mg en gang daglig, 140 mg en gang daglig, 50 mg to ganger daglig eller 70 mg to ganger daglig. Median behandlingsvarighet for alle pasienter som fortsatt var på behandling med minst 5 år oppfølging (n=205) var 59 måneder (variasjon 28-66 måneder). Median behandlingsvarighet for alle pasienter ved 7 års oppfølging var 29,8 måneder (variasjon < 1-92,9 måneder).

Det ble oppnådd effekt i alle dasatinib-behandlingsgruppene. Skjemaet med dosering en gang daglig viste sammenlignbar effekt (ikke dårligere) med skjemaet med dosering to ganger daglig på det primære effektpunktet (forskjell i MCyR 1,9 %, 95 % konfidensintervall [-6,8 % - 10,6 %]), imidlertid viste regimet med 100 mg én gang daglig forbedring i sikkerhet og tolerabilitet. Resultatene på effekt er presentert i tabell 12 og 13.

Tabell 12: Effekt av SPRYCEL i fase III-studien på doseoptimalisering: imatinib-resistente eller -intolerante kronisk fase KML (2-års resultater) pasienter^a

Alle pasienter	n=167
Imatinib-resistente pasienter	n=124
Hematologisk responsrate^b (%) (95 % KI)	
CHR	92 % (86-95)
Cytogenetisk respons^c (%) (95 % KI)	
MCyR	
Alle pasienter	63 % (56-71)
Imatinib-resistente pasienter	59 % (50-68)
CCyR	
Alle pasienter	50 % (42-58)
Imatinib-resistente pasienter	44 % (35-53)
Molekylær hovedrespons hos pasienter som oppnår CCyR^d (%) (95 % KI)	
Alle pasienter	69 % (58-79)
Imatinib-resistente pasienter	72 % (58-83)

^a Resultater rapportert ved anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig.

^b Hematologiske responskriterier (alle responser bekreftet etter 4 uker): Fullstendig hematologisk respons (CHR) (kronisk KML): WBC ≤ institusjonens øvre normalverdi ULN, blodplater < 450 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramellulær sykdom.

^c Cytogenetisk responskriterier: fullstendig (0 % Ph+ metafaser) eller partiell (> 0 %-35 %). MCyR (0 %-35 %) kombinerer både fullstendige og partielle responser.

^d Hovedkriterier for molekylær respons: Definert som BCR-ABL/kontrolltranskripter ≤ 0,1 % ved RQ-PCR i perifere blodprøver.

Tabell 13: Langtidseffekt av SPRYCEL i fase III-studien på doseoptimalisering: imatinib-resistente eller -intolerante kronisk fase KML pasienter^a

	Minimum oppfølgingsperiode			
	1 år	2 år	5 år	7 år
Molekylær hovedrespons				
Alle pasienter	NA	37 % (57/154)	44 % (71/160)	46 % (73/160)
Imatinib-resistente pasienter	NA	35 % (41/117)	42 % (50/120)	43 % (51/120)
Imatinib-intolerante pasienter	NA	43 % (16/37)	53 % (21/40)	55 % (22/40)
Progresjonsfri overlevelse^b				
Alle pasienter	90 % (86-95)	80 % (73, 87)	51 % (41, 60)	42 % (33, 51)
Imatinib-resistente pasienter	88 % (82, 94)	77 % (68, 85)	49 % (39, 59)	39 % (29, 49)
Imatinib-intolerante pasienter	97 % (92, 100)	87 % (76, 99)	56 % (37, 76)	51 % (32, 67)
Totaloverlevelse				
Alle pasienter	96 % (93, 99)	91 % (86, 96)	78 % (72, 85)	65 % (56, 72)
Imatinib-resistente pasienter	94 % (90, 98)	89 % (84, 95)	77 % (69, 85)	63 % (53, 71)
Imatinib-intolerante pasienter	100 % (100, 100)	95 % (88, 100)	82 % (70, 94)	70 % (52, 82)

^a Rapporterte resultater ved anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig.

^b Progresjon ble definert som økning i WBC antall, tap av CHR eller MCyR, ≥ 30 % økning i Ph+ metafaser, bekreftet AP/BP sykdom eller død. PFS ble analysert etter intent-to-treat prinsippet og pasientene ble fulgt til hendelser inkludert påfølgende terapi.

Basert på Kaplan-Meier-estimatene var andelen av pasienter behandlet med dasatinib 100 mg én gang daglig og som opprettholdt MCyR i 18 måneder, 93 % (95 % KI: [88 %-98 %]).

Effekt ble også vurdert hos pasienter som var intolerante overfor imatinib. I denne pasientgruppen som fikk 100 mg én gang daglig, ble MCyR oppnådd hos 77 % og CCyR hos 67 %.

Studie 2

I studien på avansert fase KML og Ph+ ALL var primært endepunkt MaHR. Totalt 611 pasienter ble randomisert i grupper som enten fikk dasatinib 140 mg en gang daglig eller 70 mg to ganger daglig. Median behandlingsvarighet var ca. 6 måneder (variasjon < 0,03-31 måneder).

Skjemaet med dosering en gang daglig viste sammenlignbar effekt (ikke dårligere) med skjemaet for dosering to ganger daglig på primært endepunkt for effekt (forskjell i MaHR 0,8 %; 95 % konfidensintervall [-7,1 %-8,7 %]), imidlertid viste regimet 140 mg én gang daglig forbedret sikkerhet og tolerabilitet.

Responsrater er presentert i tabell 14.

Tabell 14: Effekten av SPRYCEL i fase III-studien på doseoptimalisering: fremskreden fase KML og Ph+ ALL (2-års resultater)^a

	Akselerert (n=158)	Myeloid blast (n=75)	Lymfoid blast (n=33)	Ph+ ALL (n=40)
MaHR^b	66 %	28 %	42 %	38 %
(95 % KI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
CHR^b	47 %	17 %	21 %	33 %
(95 % KI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL^b	19 %	11 %	21 %	5 %
(95 % KI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyR^c	39 %	28 %	52 %	70 %
(95 % KI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
CCyR	32 %	17 %	39 %	50 %
(95 % KI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^a Rapporterte resultater ved anbefalt startdose på 140 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

^b Hematologiske responskriterier (alle responser bekreftet etter 4 uker): Stor ("major") hematologisk respons

(MaHR) = fullstendig hematologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukemi (NEL).

CHR: hvite blodceller (WBC) ≤ institusjonens UNL, nøytrofile ≥ 1000/mm³, blodplater ≥ 100 000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i beinmarg ≤ 5 %, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramedullær sykdom.

NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC ≥ 500/mm³ og < 1000/mm³, eller blodplater ≥ 20 000/mm³ og ≤ 100 000/mm³.

^c MCyR kombinerer både fullstendig (0 % Ph+ metafaser) og partiell (> 0 %-35 %) responser.

KI = konfidensintervall; UNL = øvre normalverdi.

Hos pasienter med akselerert fase KML som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, ble median varighet av MaHR og median total overlevelse ikke oppnådd og median PFS var 25 måneder.

Hos pasienter med myeloid blastfase KML som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, var median varighet av MaHR henholdsvis 8 måneder. Median PFS var 4 måneder, og median total overlevelse var 8 måneder. Hos pasienter med lymfoid blastfase KML som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, var median varighet av MaHR 5 måneder. Median PFS var 5 måneder, og median total overlevelse var 11 måneder.

Hos pasienter med Ph+ ALL som ble behandlet med 140 mg én gang daglig, var median varighet av MaHR 5 måneder. Median PFS var 4 måneder, og median total overlevelse var 7 måneder.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter med KML

Blant 130 pasienter med kronisk fase KML (KML-KF) som ble behandlet i to pediatriske studier, en fase I, åpen, ikke-randomisert dosevariasjonsstudie og en fase II, åpen, ikke-randomisert studie, var 84 pasienter (kun fra fase II-studien) nylig diagnostisert med KML-KF og 46 pasienter (17 fra fase I-

studien og 29 fra fase II-studien) resistente eller intolerante overfor tidligere behandling med imatinib. 97 av de 130 pasientene med KML-KF ble behandlet med SPRYCEL tabletter 60 mg/m² én gang daglig (maksimal dose 100 mg én gang daglig for pasienter med høy BSA). Pasientene ble behandlet inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

De viktigste effektendepunktene var: fullstendig cytogenetisk respons (CCyR), cytogenetisk hovedrespons (MCyR) og molekylær hovedrespons (MMR). Resultatene er presentert i tabell 15.

Tabell 15: Effekt av SPRYCEL hos pediatriske pasienter med KML-KF
Kumulativ respons over tid ved minimum oppfølgingsperiode

	3 måneder	6 måneder	12 måneder	24 måneder
CCyR				
(95 % KI)				
Nylig diagnostisert (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)
Tidligere imatinib (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				
(95 % KI)				
Nylig diagnostisert (N = 51) ^a	60,8 % (46,1, 74,2)	90,2 % (78,6, 96,7)	98,0 % (89,6, 100)	98,0 % (89,6, 100)
Tidligere imatinib (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				
(95 % KI)				
Nylig diagnostisert (N = 51) ^a	7,8 % (2,2, 18,9)	31,4 % (19,1, 45,9)	56,9 % (42,2, 70,7)	74,5 % (60,4, 85,7)
Tidligere imatinib (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 Pasienter fra den pediatriske fase II-studien med nylig diagnostisert KML-KF som fikk oral tablettformulering

^b Pasienter fra de pediatriske fase I- og fase II-studiene med imatinib-resistent eller -intolerant KML-KF som fikk oral tablettformulering

I den pediatriske fase I-studien, etter minimum 7 års oppfølging av de 17 pasientene med imatinib-resistent eller -intolerant KML-KF, var median varighet av PFS 53,6 måneder og OS-raten var 82,4 %.

I den pediatriske fase II-studien, hos pasienter som fikk tablettformuleringen, var estimert 24-måneders PFS-rate blant de 51 pasientene med nylig diagnostisert KML-KF 94,0 % (82,6, 98,0), og 81,7 % (61,4, 92,0) blant de 29 pasientene med imatinib-resistent/-intolerant KML-KF. Etter 24 måneders oppfølging var OS hos nylig diagnostiserte pasienter 100 % og 96,6 % hos imatinib-resistente eller -intolerante pasienter.

I den pediatriske fase II-studien fikk 1 nylig diagnostisert pasient og 2 imatinib-resistente eller -intolerante pasienter progresjon til blastfase KML.

33 nylig diagnostiserte pasienter med KML-KF fikk SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon, i en dose på 72 mg/m². Denne dosen utgjør 30 % lavere eksponering sammenlignet med anbefalt dose (se pkt. 5.2). Hos disse pasientene var CCyR og MMR CCyR: 87,9 % [95 % KI: (71,8-96,6)] og MMR: 45,5 % [95 % KI: (28,1-63,6)] ved 12 måneder.

Blant dasatinib-behandlede pediatriske pasienter med KML-KF tidligere eksponert for imatinib, var mutasjonene som ble oppdaget ved behandlingsslutt: T315A, E255K og F317L. E255K og F317L ble

imidlertid også oppdaget før oppstart av behandlingen. Ingen mutasjoner ble oppdaget hos nylig diagnostiserte pasienter med KML-KF ved behandlingsslutt.

Pediatrike pasienter med ALL

Effekten av SPRYCEL i kombinasjon med kjemoterapi ble evaluert i en pivotal studie med pediatrike pasienter over ett år med nylig diagnostisert Ph+ ALL.

I denne historisk kontrollerte fase II multisenterstudien av dasatinib lagt til standard kjemoterapi hos 106 pediatrike pasienter med nylig diagnostisert Ph+ ALL, hvorav 104 pasienter hadde bekreftet Ph+ ALL, ble dasatinib gitt med en daglig dose på 60 mg/m² på et kontinuerlig doseringsregime i opptil 24 måneder i kombinasjon med kjemoterapi. Åttito pasienter fikk kun dasatinib-tabletter, og 24 pasienter fikk dasatinib pulver til mikstur, suspensjon minst én gang. Av disse fikk 8 pasienter utelukkende dasatinib pulver til mikstur, suspensjon. Regimet med bakgrunnskjemoterapi var det samme som ble brukt i AIEOP-BFM ALL 2000-studien (kjemoterapeutisk standard kjemoterapiprotokoll med flere legemidler). Det primære effektendepunktet var 3-års hendelsesfri overlevelse (EFS), som var på 65,5 % (55,5, 73,7).

Negativitetsraten for minimal restsykdom (MRD) vurdert med Ig/TCR-omleiring var på 71,7 % etter avsluttet konsolidering hos alle behandlede pasienter. Når denne raten ble basert på de 85 pasientene med evaluerbare Ig/TCR-vurderinger, var estimatet 89,4 %. Negativitetsratene for MRD etter avsluttet induksjon og konsolidering som målt med væskestrømscytometri var henholdsvis 66,0 % og 84,0 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til dasatinib ble evaluert hos 229 voksne, friske individer og hos 84 pasienter.

Absorpsjon

Dasatinib absorberes raskt etter oral administrering, med maksimal konsentrasjon etter 0,5-3 timer. Etter oral administrering er økningen i gjennomsnittlig eksponering (AUC_{0-∞}) omtrent proporsjonal med doseøkninger i doseområdet fra 25 mg til 120 mg gitt to ganger daglig. Gjennomsnittlig halveringstid for dasatinib hos pasienter er ca. 5-6 timer.

Data fra friske individer som fikk administrert en enkeltdose på 100 mg dasatinib etter et måltid med mye fett, indikerte en 14 % økning i gjennomsnittlig AUC for dasatinib. Et fettfattig måltid 30 minutter før dasatinib resulterte i en 21 % økning i gjennomsnittlig AUC for dasatinib. De observerte effektene av måltid representerer ikke klinisk relevante endringer i eksponeringen. Variabilitet i eksponering av dasatinib er større ved faste (47 % CV) sammenlignet med inntak sammen med et lett fettriikt måltid (39 % CV) og et stort fettriikt måltid (32 % CV).

Basert på PK-analyser av pasientpopulasjon ble det estimert at variabilitet i eksponering for dasatinib hovedsaklig skyldtes situasjonsavhengig variabilitet i biotilgjengelighet (44 % CV), og i mindre grad interindividuell variabilitet i biotilgjengelighet (30 % CV) og interindividuell variabilitet av clearance (32 % CV). Den tilfeldige situasjonsavhengige variabiliteten i eksponeringen forventes ikke å påvirke kumulativ eksponering, effekt eller sikkerhet.

Distribusjon

I pasienter har dasatinib et stort distribusjonsvolum (2505 l), variasjonskoeffisient (CV% 93 %), noe som tyder på at legemidlet i stor grad distribueres til ekstravaskulære rom. Ved klinisk relevante konsentrasjoner av dasatinib var bindingen til plasmaproteiner ca. 96 %, basert på *in vitro*-forsøk.

Biotransformasjon

Hos mennesker metaboliseres dasatinib i stor grad, med en rekke enzymer involvert i dannelsen av metabolitter. Hos friske individer som fikk administrert 100 mg av [¹⁴C]-merket dasatinib, representerte uforandret dasatinib 29 % av sirkulerende radioaktivitet i plasma. Plasmakonsentrasjon og målt *in vitro*-aktivitet indikerer at dasatinibs metabolitter sannsynligvis ikke spiller noen stor rolle i legemidlets observerte farmakologi. Enzymet CYP3A4 spiller en stor rolle ved metaboliseringen av dasatinib.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal halveringstid for dasatinib er 3 timer til 5 timer. Gjennomsnittlig tilsynelatende peroral clearance er 363,8 l/t (CV% 81,3 %).

Eliminasjon skjer hovedsakelig via feces, og for det meste som metabolitter. Etter en oral enkeltdose av [¹⁴C]-merket dasatinib ble ca. 89 % eliminert innen 10 dager, med 4 % og 85 % av radioaktiviteten gjenfunnet i henholdsvis urin og feces. Uforandret dasatinib utgjorde 0,1 % og 19 % av dosen i henholdsvis urin og feces, med resten av dosen som metabolitter.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på enkeltdose-farmakokinetikken til dasatinib ble undersøkt hos 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon som fikk en dose på 50 mg dasatinib, og 5 pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon som en dose på 20 mg, sammenlignet med passende friske individer som fikk en dose på 70 mg dasatinib. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC for dasatinib, justert for dosen på 70 mg, ble redusert med henholdsvis 47 % og 8 % hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ble gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC, justert for dosen på 70 mg, redusert med henholdsvis 43 % og 28 % sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Utskillelse via nyrene av dasatinib og dets metabolitter er minimal.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til dasatinib har blitt evaluert hos 104 pediatriske pasienter med leukemi eller solide tumorer (72 fikk tablettformuleringen og 32 fikk pulver til mikstur, suspensjon).

I en pediatrisk farmakokinetikkstudie var dosenormalisert eksponering for dasatinib (C_{avg} , C_{min} og C_{max}) tilsynelatende lik mellom 21 pasienter med KF-KML og 16 pasienter med Ph⁺ ALL.

En biotilgjengelighetsstudie som sammenlignet pulver til mikstur, suspensjon med tablettformuleringen som referanse hos 77 voksne pasienter viste at eksponering for pulver til mikstur, suspensjon var 19 % lavere enn for referansetablettene. Konsentrasjonsdata fra 32 pediatriske pasienter behandlet med pulver til mikstur, suspensjon i en dose på 72 mg/m² ble slått sammen med data for tablettene i en populasjonsfarmakokinetisk (PPK) analyse. Denne viste at eksponering for pulver til mikstur, suspensjon (som målt ved tidsberegnet gjennomsnittskonsentrasjon ved steady state [C_{avgss}] ved 72 mg/m² var omtrent 30 % lavere enn for tablettene ved 60 mg/m². En PPK-modellbasert simulering beregnet at de kroppsvektbaserte doseringsanbefalingene beskrevet for pulver til mikstur, suspensjon i pkt. 4.2, forventes å gi lik eksponering som en tablett dose på 60 mg/m². Disse dataene bør tas i betraktning dersom pasienter skal bytte fra pulver til mikstur, suspensjon til tabletter eller motsatt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den ikke-kliniske sikkerhetsprofilen for dasatinib har blitt vurdert i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-studier på mus, rotter, aper og kaniner.

Toksisitet ble i hovedsak observert i de gastrointestinale, hematopoetiske og lymfoide systemene. Gastrointestinal toksisitet var den dosebegrensende toksisiteten hos rotter og aper. Hos rotter ble minimal til moderat nedgang i erytrocyttparametre observert, fulgt av beinmargsforandringer. Tilsvarende endringer oppstod med lavere forekomst hos aper. Lymfoidtoksisitet hos rotter bestod av lymfoiduttømming av lymfeknuder, milt og thymus, og nedsatt lymfoid organvekt. Endringer i de gastrointestinale, hematopoetiske og lymfoide systemene var reversible etter seponering av behandlingen.

Forandringer i nyrefunksjon hos aper som ble behandlet i 9 måneder, var begrenset til økt mineralisering. Hudblødninger ble observert i en akutt, oral enkeltdosestudie på aper, men ble ikke observert i studier med gjentatte doseringer hos verken aper eller rotter. Hos rotter hemmet dasatinib

blodplateaggregasjon *in vitro* og forlenget blødningstid i hud *in vivo*, men fremkalte ikke spontane blødninger.

Aktiviteten av dasatinib *in vitro* på hERG og Purkinjefiber tyder på et potensial for forlengelse av kardioventrikulær repolarisering (QT-intervall). En *in vivo* studie med enkeltdoser av dasatinib til bevisste aper påført telemetriutstyr, viste imidlertid ingen endringer i QT-intervall eller EKG-bølgefasong.

Dasatinib var ikke mutagent i *in vitro* undersøkelser på bakterieceller (Ames test) og var ikke gentoksisk i en *in vivo*-mikronukleustest på rotter. Dasatinib var klastogent *in vitro* for deling av ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO).

Dasatinib påvirket ikke fertiliteten hos hann- eller hunndyr i en konvensjonell studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter, men induserte embryodød ved dosenivåer omtrent tilsvarende human eksponering. I studier på embryoføtal utvikling, førte dasatinib på samme måte til økt risiko for embryodød og nedgang i størrelsen på kull hos rotter, samt skjelettforandringer hos foster hos både rotter og kaniner. Disse effektene oppstod ved doser som ikke var toksiske for mordyret, noe som indikerer at dasatinib er et selektivt reproduksjonstoksisk middel fra implantasjonen til og med organogenesen.

Hos mus førte dasatinib til immunsuppresjon som var doserelatert, og kunne effektivt håndteres med dosereduksjon og/eller endring i doseringsskjema. Dasatinib hadde fototoksisk potensial i en *in vitro*-undersøkelse med opptak av nøytral-rød i musefibroblaster. Dasatinib ble ansett å være ikke-fototoksisk *in vivo* etter en oral enkeltadministrering til hårløse hunnmus ved eksponeringer opp til 3 ganger den humane eksponeringen etter administrering av den anbefalte terapeutiske dosen (basert på AUC).

I en to-årig karsinogenitetsstudie fikk rotter administrert orale doser dasatinib på 0,3, 1 og 3 mg/kg/dag. Den høyeste dosen resulterte i et eksponeringsnivå i plasma (AUC) tilsvarende human eksponering ved det anbefalte område for startdosering, fra 100 mg til 140 mg daglig. Det ble observert en statistisk signifikant økning i kombinert forekomst av skivepitelcelle karsinomer og papillomer i uterus og cervix ved høye doser hos hunner, og prostata adenomer ved lave doser hos hanner. Det er ikke kjent om funnene i karsinogenitetsstudier av rotter har relevans for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukrose

Karmellosenatrium

Simetikonemulsjon

bestående av:

simetikon

polyetylglykolsorbitantristearat

polyetoksylatstearat

glyserider

metylcellulose

xantangummi

benzosyre

sorbinsyre

svovelsyre

Vinsyre

Trinatriumsitrat, vannfritt

Natriumbenzoat (E211)

Silika, hydrofob, kolloidal

Bærsmak [inneholder benzylalkohol, svoveldioksid (E220)]

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske

3 år.

Etter rekonstituering

Miksturen er stabil i 60 dager. Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Rekonstituert mikstur, suspensjon blandet med melk, jogurt, eplejuice eller eplesaus kan oppbevares ved eller under 25 °C i opptil 1 time.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

120 ml flaske av polyetylen med høy tetthet med barnesikret lokk av polypropylen, som inneholder 33 g pulver til mikstur, suspensjon.

Pakningsstørrelse: 1 flaske

Hver pakning inneholder også en tilkoblingsadapter ("press-in-bottle", PIBA) av polyetylen med lav tetthet og en 12 ml oral doseringssprøyte (sprøytesylinder av polypropylen med stempel av polyetylen med høy tetthet) i en forseglet plastpose.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon må rekonstitueres på apotek eller av kvalifisert helsepersonell før det leveres ut til pasienten. Pulveret til mikstur, suspensjon består av en pulverblanding med virkestoffet samt hjelpestoffer i en flaske for rekonstituering. Etter rekonstituering inneholder flasken 99 ml mikstur, suspensjon, hvorav 90 ml er tiltenkt dosering og administrering.

Det anbefales å bruke lateks- eller nitrilhansker ved håndtering av eventuelt pulversøl fra flasken for å destruere på passende måte for å minimere risikoen for hudeksponering.

Instruksjoner for rekonstituering av pulver til mikstur, suspensjon

SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon rekonstitueres slik:

Merk: Hvis du må rekonstituere mer enn én flaske, gjør ferdig én flaske av gangen.

Vask hendene før du begynner rekonstitueringen. Denne prosedyren bør utføres på en ren overflate.

Steg 1: Bank forsiktig på bunnen av hver flaske (som inneholder 33 g SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon) for å løse pulveret. Fjern det barnesikrede lokket og folieforseglingen. Tilsett 77,0 ml rensset vann på én gang i flasken og lukk lokket tett.

Steg 2: Snu umiddelbart flasken og rist kraftig i minst 60 sekunder for å få en jevn suspensjon. Hvis det fortsatt er synlige klumper, fortsett å riste til klumpene ikke lenger er synlige. Rekonstituering på denne måten gir 90 ml (volum som kan gis) av 10 mg/ml SPRYCEL mikstur, suspensjon.

Steg 3: Fjern lokket, sett PIBA-adapteren i flaskehalsen og lukk flasken tett med det barnesikrede lokket.

Steg 4: Skriv ned utløpsdatoen for rekonstituert mikstur, suspensjon på flaskeetiketten (utløpsdatoen for konstituert mikstur, suspensjon er 60 dager etter dato for rekonstituering).

Steg 5: Lever ut flasken med PIBA, pakningsvedlegg og oral doseringssprøyte i originalesken til pasient eller omsorgsperson. Informer pasient eller omsorgsperson om å riste flasken kraftig før hver bruk.

Instruksjoner for administrering til pasient

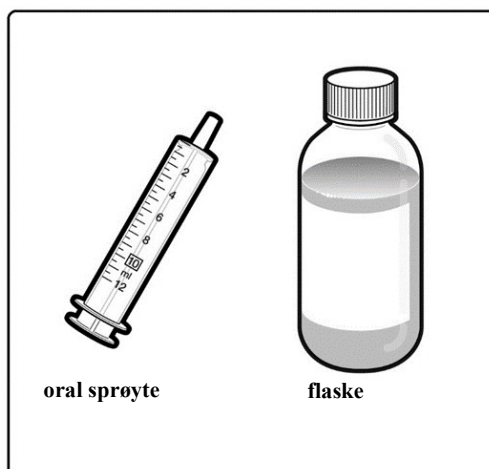
- SPRYCEL mikstur, suspensjon kan tas på tom mage eller etter måltid.
- Vask hendene før og etter bruk.
- Oppbevare rekonstituert mikstur, suspensjon i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
- Se på total forskrevet dose og finn antall milliliter (ml) du har behov for.
- Dersom mengden er større enn 11 ml, må den deles i 2 doser som vist i tabell 16.

Tabell 16: Hvordan du deler en dose mikstur, suspensjon som er over 11 ml

Total forskrevet dose (ml)	Første dose (ml)	Andre dose (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Før du klargjør en dose SPRYCEL mikstur, suspensjon for administrering til pasienten, gjør klar følgende utstyr:

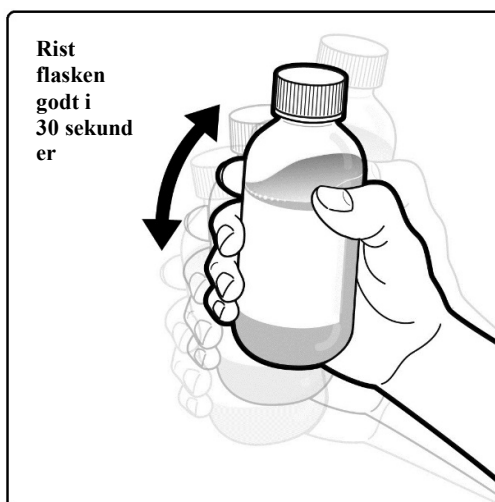
- Papirhåndkle
- 1 SPRYCEL flaske med mikstur, suspensjon som inneholder en hvit til gul ugjennomsiktig suspensjon.
- 12 ml oral sprøyte som kom med flasken.
- En liten beholder med vann for å rense sprøyten.



Klargjør forsiktig SPRYCEL mikstur, suspensjon for administrering, mål opp dosen og fyll sprøyten slik:

1. Bland SPRYCEL mikstur, suspensjon ved å riste den lukkede flasken i 30 sekunder.

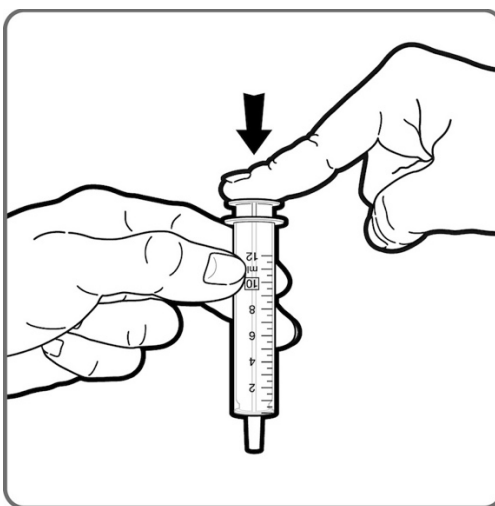
- Rist godt før hver bruk.



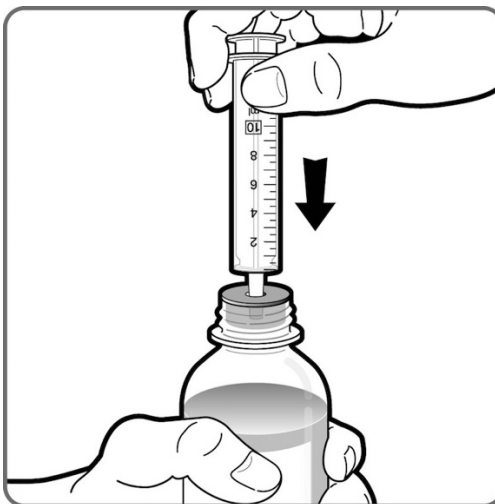
2. Fjern lokket fra flasken. Påse at adapteren til sprøyten er godt trykket ned i flasken.



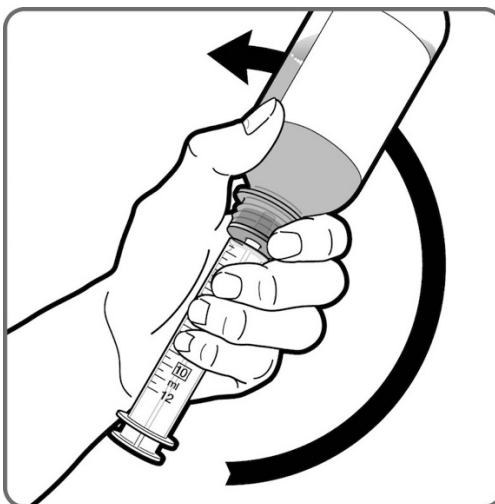
3. Se på markeringene på siden av sprøyten, så du kan se hvor mye som skal fylles før du begynner. Merk at markeringene på sprøyten er i ml. Finn markeringen som tilsvarer dosen legen har forskrevet. Pass på at sprøytestempelet er dyttet helt ned i sprøytesylindern før hver bruk.



4. Sett tuppen av sprøyten bestemt ned i flaskeadapteren mens flasken står loddrett.

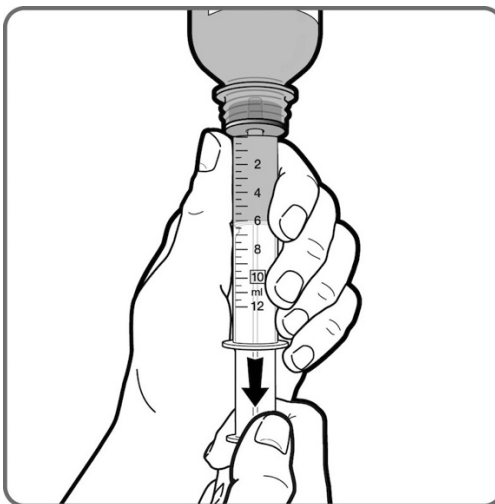


5. Snu flasken med sprøyten opp-ned mens du holder sprøytetuppen bestemt på plass i flasken.

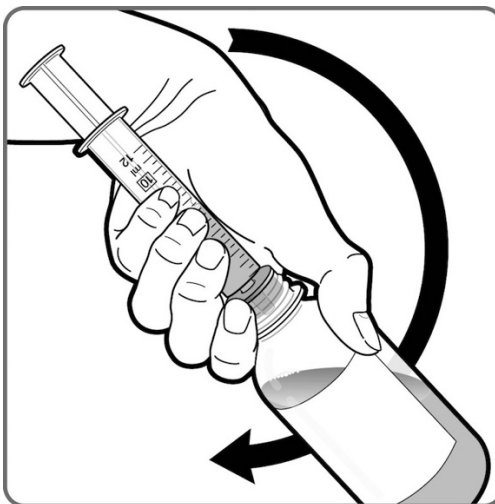


6. Trekk sakte ut forskrevet mengde SPRYCEL mikstur, suspensjon ved å trekke sprøyteteppelet til det når markeringen til forskrevet dose.

- Hold på stempelet for å forhindre at det beveger seg. Det kan være et vakuum som trekker stempelet tilbake ned i sylindren.
- Hvis du ikke kan fylle den med én flaske, bruk en flaske nummer to for å få hele den forskrevne dosen. Påse at den andre flasken er ristet før bruk.



7. Snu flasken med sprøyten riktig vei mens du holder sprøytetuppen bestemt på plass i flasken.



8. Fjern sprøyten fra flasken. Vær forsiktig så du ikke skyver ned stempelet.



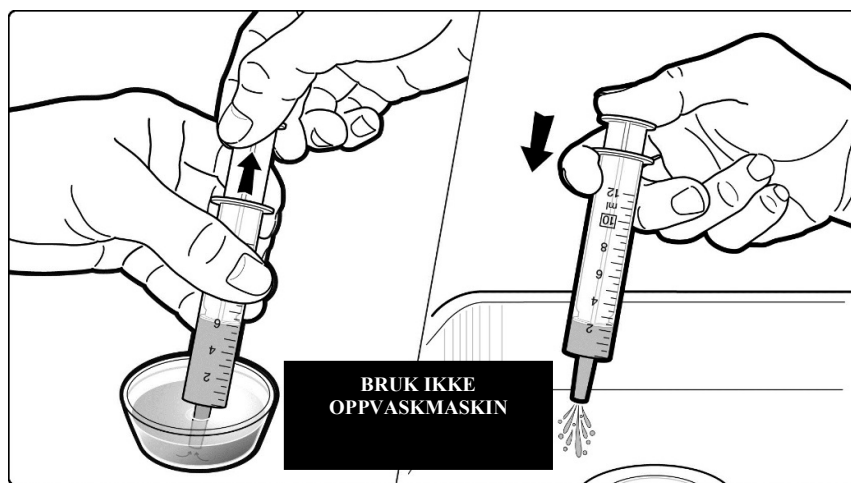
9. Mens pasienten sitter oppreist, plasser sprøytetuppen i munnen mellom kinnet og tungen. Skyv stempelet sakte ned til hele dosen er gitt.

- Sjekk at pasienten har svelget hele dosen.
- Hvis en ytterligere dose er nødvendig for å få total forskrevet dose, gjenta steg 3-10.
- Sett lokket tilbake på flasken og lukk godt. Oppbevares loddrett.

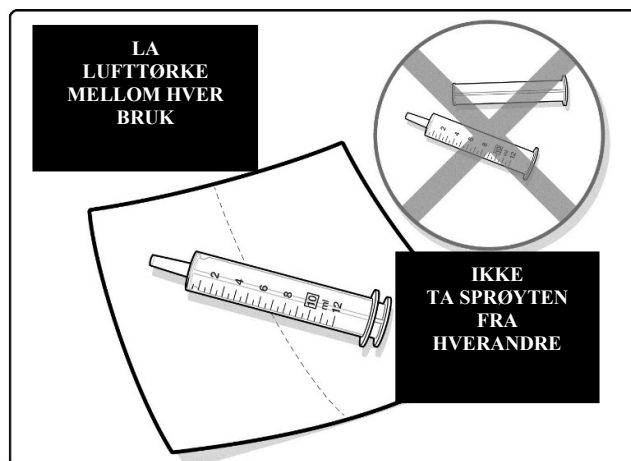


10. Vask utsiden og innsiden av sprøyten med vann og la lufttørke etter hver bruk for å brukes på nytt neste dag.

- **Skal ikke vaskes i oppvaskmaskin.**
- **Ikke ta sprøyten fra hverandre for å unngå å ødelegge den.**



11. Se pakningsvedlegg (avsnitt 5 “Hvordan du oppbevarer SPRYCEL”) for instruksjoner vedrørende destruksjon av ubrukt legemiddel, sprøyte og flaske.



Etter rekonstituering skal mikstur, suspensjon kun administreres ved å bruke den orale doseringssprøyten som kommer med hver pakning. Se pakningsvedlegget for mer detaljert brukanvisning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/363/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. november 2006

Dato for siste fornyelse: 15. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

SPRYCEL filmdrasjerte tabletter
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

SPRYCEL 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

▪ Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

▪ Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR TABLETTBOKS
YTTERKARTONG FOR BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 20 mg tabletter, filmdrasjerte
dasatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Inneholder laktosemonohydrat.
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter
60 x 1 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/363/004 - 56 filmdrasjerte tabletter (blisterpakning)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 filmdrasjerte tabletter (endosepakning)
EU/1/06/363/001 - 60 filmdrasjerte tabletter (tablettboks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
sprycel 20 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ytterkartong:
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ytterkartong:
PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 20 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kalenderpakning:

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR TABLETTBOKS
YTTERKARTONG FOR BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 50 mg tabletter, filmdrasjerte
dasatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Inneholder laktosemonohydrat.
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter
60 x 1 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/363/005 - 56 filmdrasjerte tabletter (blisterpakning)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 filmdrasjerte tabletter (endosepakning)
EU/1/06/363/002 - 60 filmdrasjerte tabletter (tablettboks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
sprycel 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ytterkartong:
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ytterkartong:
PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 50 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kalenderpakning:

Mandag

Tirsdag

Onsdag

Torsdag

Fredag

Lørdag

Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR TABLETTBOKS
YTTERKARTONG FOR BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SPRYCEL 70 mg tabletter, filmdrasjerte
dasatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 70 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Inneholder laktosemonohydrat.
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter
60 x 1 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/363/006 - 56 filmdrasjerte tabletter (blisterpakning)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 filmdrasjerte tabletter (endosepakning)
EU/1/06/363/003 - 60 filmdrasjerte tabletter (tablettboks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
sprycel 70 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ytterkartong:
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ytterkartong:
PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 70 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kalenderpakning:

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR TABLETTBOKS
YTTERKARTONG FOR BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SPRYCEL 80 mg tabletter, filmdrasjerte
dasatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Inneholder laktosemonohydrat.
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 filmdrasjerte tabletter (endosepakning)
EU/1/06/363/012 - 30 filmdrasjerte tabletter (tablettboks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
sprycel 80 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ytterkartong:
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ytterkartong:
PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 80 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR TABLETTBOKS
YTTERKARTONG FOR BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SPRYCEL 100 mg tabletter, filmdrasjerte
dasatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Inneholder laktosemonohydrat.
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 filmdrasjerte tabletter (endosepakning)
EU/1/06/363/010 - 30 filmdrasjerte tabletter (tablettboks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
sprycel 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ytterkartong:
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ytterkartong:
PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 100 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR TABLETTBOKS
YTTERKARTONG FOR BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SPRYCEL 140 mg tabletter, filmdrasjerte
dasatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 140 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Inneholder laktosemonohydrat.
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 filmdrasjerte tabletter (endosepakning)
EU/1/06/363/014 - 30 filmdrasjerte tabletter (tablettboks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ytterkartong:
sprycel 140 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ytterkartong:
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ytterkartong:
PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 140 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR FLASKEPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
dasatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En flaske pulver til mikstur, suspensjon inneholder 990 mg dasatinib (som monohydrat).
Etter rekonstituering inneholder en flaske 99 ml mikstur, suspensjon. Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 10 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder sukrose, natrium, natriumbenzoat, benzosyre, benzylalkohol og svoveldioksid (E 220).

Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon

Ytterkartong:

1 flaske med 33 g pulver

1 sprøyteadapter

1 målesprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk etter rekonstituering.

Etter rekonstituering, rist flasken godt før hver bruk.

Bruk målesprøyten som følger med pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Etter rekonstituerings: Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Kast ubrukt mikstur 60 dager etter rekonstituerings.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/363/016

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ytterkartong:
sprycel 10 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ytterkartong:
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ytterkartong:

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

SPRYCEL 20 mg tabletter, filmdrasjerte
SPRYCEL 50 mg tabletter, filmdrasjerte
SPRYCEL 70 mg tabletter, filmdrasjerte
SPRYCEL 80 mg tabletter, filmdrasjerte
SPRYCEL 100 mg tabletter, filmdrasjerte
SPRYCEL 140 mg tabletter, filmdrasjerte
dasatinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva SPRYCEL er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker SPRYCEL
3. Hvordan du bruker SPRYCEL
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SPRYCEL
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva SPRYCEL er og hva det brukes mot

SPRYCEL inneholder virkestoffet dasatinib. Dette legemidlet brukes til behandling av kronisk myelogen leukemi (KML) hos voksne, ungdom og barn over 1 år. Leukemi er kreft i de hvite blodcellene. Disse hvite blodcellene hjelper vanligvis kroppen til å bekjempe infeksjoner. Hos personer med KML vokser hvite celler som kalles granulocytter ukontrollert. SPRYCEL hemmer veksten av disse leukemicellene.

SPRYCEL brukes også til behandling av Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos voksne, ungdom og barn over 1 år, og lymfoid blast KML hos voksne som ikke har hatt nytte av tidligere behandling. Hos personer med ALL vokser hvite celler som kalles lymfocytter for raskt, og de lever for lenge. SPRYCEL hemmer veksten av disse leukemicellene.

Kontakt lege hvis du har spørsmål om hvordan SPRYCEL virker eller hvorfor denne medisinen er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker SPRYCEL

Bruk ikke SPRYCEL

- dersom du er **allergisk** overfor dasatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege hvis du kan være allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker SPRYCEL

- hvis du tar **medisiner som virker blodfortynnende** eller skal forhindre blodpropper (se ”Andre legemidler og SPRYCEL”)

- hvis du har eller har hatt problemer med leveren eller hjertet
- hvis du får **pusteproblemer, brystmerter eller hoste** når du tar SPRYCEL. Dette kan være tegn på væskeansamling i lungene eller brystet (noe som kan være vanligere hos pasienter fra 65 år og eldre), eller være på grunn av endringer i blodårene som går til lungene
- hvis du har eller noen gang har hatt en hepatitt B-infeksjon (leverbetennelse som skyldes smitte med hepatitt B-viruset). Dette er fordi SPRYCEL kan føre til at hepatitt B blir aktiv igjen, noe som i enkelte tilfeller kan være livstruende. Før behandling starter vil du bli undersøkt nøye av lege med tanke på tegn på en slik infeksjon.
- hvis du får blåmerker, blødning, feber, kraftig utmattelse og forvirring mens du bruker SPRYCEL, kontakt lege. Dette kan være tegn på en type skade i blodårene som kalles trombotisk mikroangiopati (TMA).

Legen vil regelmessig følge opp tilstanden din, for å sjekke at SPRYCEL har den ønskede effekten. Det vil også tas regelmessige blodprøver av deg mens du bruker SPRYCEL.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 1 år. Det er begrenset erfaring med bruk av SPRYCEL til denne aldersgruppen. Beinvekst og utvikling vil nøye overvåkes hos barn som bruker SPRYCEL.

Andre legemidler og SPRYCEL

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

SPRYCEL håndteres hovedsakelig av leveren. Visse legemidler kan påvirke effekten av SPRYCEL når de tas sammen.

Disse medisinene skal ikke tas sammen med SPRYCEL:

- ketokonazol, itrakonazol – **soppdrepende medisiner**
- erytromycin, klaritromycin, telitromycin – **antibiotika**
- ritonavir - en **medisin mot virus**
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital – til behandling av **epilepsi**
- rifampicin – til behandling av **tuberkulose**
- famotidin, omeprazol – medisiner som **blokkerer magesyre**
- johannesurt – et reseptfritt naturlegemiddel som brukes til å behandle **depresjon** og andre tilstander (også kjent som *Hypericum perforatum*, prikkperikum).

Ikke bruk medisiner som nøytraliserer magesyre (**antacida** slik som aluminiumhydroksid eller magnesiumhydroksid) **2 timer før eller 2 timer etter at du tar SPRYCEL.**

Snakk med lege dersom du bruker **medisiner som virker blodfortynnende** eller skal forhindre blodpropper.

Inntak av SPRYCEL sammen med mat og drikke

Ta ikke SPRYCEL sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Graviditet og amming

Hvis du er gravid eller tror at du kan være gravid, må du **umiddelbart si fra til legen. SPRYCEL skal ikke brukes under graviditet** med mindre det er strengt nødvendig. Legen vil diskutere den potensielle risikoen ved å ta SPRYCEL under graviditet med deg.

Både menn og kvinner som bruker SPRYCEL anbefales å bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Si ifra til legen hvis du ammer. Amming bør stoppes når du tar SPRYCEL.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær spesielt forsiktig ved bilkjøring eller bruk av maskiner, i tilfelle du opplever bivirkninger som svimmelhet eller tåkesyn.

SPRYCEL inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker SPRYCEL

SPRYCEL vil kun skrives ut til deg av en lege som har erfaring med behandling av leukemi. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. SPRYCEL forskrives til voksne og barn over 1 år.

Den anbefalte startdosen til voksne pasienter med kronisk fase KML er 100 mg én gang daglig.

Den anbefalte startdosen til voksne pasienter med akselerert eller blastkrise KML eller Ph+ ALL er 140 mg én gang daglig.

Dosering til barn med kronisk fase KML eller Ph+ ALL baseres på kroppsvekt. SPRYCEL gis via munnen én gang daglig, enten som SPRYCEL tabletter eller SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon. SPRYCEL tabletter anbefales ikke til pasienter som veier mindre enn 10 kg. Pulver til mikstur, suspensjon bør brukes til pasienter som veier mindre enn 10 kg og pasienter som ikke klarer å svelge tabletter. Dosen kan endres når man bytter mellom legemiddelformene (dvs. tabletter og pulver til mikstur, suspensjon), så du bør ikke bytte fra den ene til den andre.

Legen vil bestemme riktig legemiddelform og dose ut fra vekten din, eventuelle bivirkninger og respons på behandlingen. Startdosen med SPRYCEL til barn beregnes ut fra kroppsvekt som vist under:

Kroppsvekt (kg) ^a	Daglig dose (mg)
10 til mindre enn 20 kg	40 mg
20 til mindre enn 30 kg	60 mg
30 til mindre enn 45 kg	70 mg
minst 45 kg	100 mg

^a Tabletten anbefales ikke til pasienter som veier mindre enn 10 kg. For disse pasientene bør pulver til mikstur, suspensjon brukes.

Det er ingen doseanbefaling for SPRYCEL hos barn under 1 år.

Avhengig av hvor godt behandlingen virker på deg, kan legen foreslå en høyere eller lavere dose, eller til og med å stoppe behandlingen en kort periode. Det kan være nødvendig å kombinere flere tablettstyrker ved høyere eller lavere doser.

Tablettene kommer i kalenderblisterpakninger. Dette er blisterpakninger som viser ukedagene. Det er piler som viser neste tablett som skal tas i henhold til din behandlingsplan.

Hvordan du tar SPRYCEL

Ta tablettene til samme tid hver dag. Tablettene svelges hele. Ikke knus, del eller tygg dem. Ikke ta utblandede tabletter. Du kan ikke være sikker på at du får riktig dose dersom du knuser, deler, tygger eller løser opp tablettene. SPRYCEL tabletter kan tas med eller uten mat.

Spesielle forholdsregler ved håndtering av SPRYCEL

Det er usannsynlig at tablettene ødelegges, men dersom det skjer, bør andre personer enn pasienten bruke hansker når SPRYCEL håndteres.

Hvor lenge du skal ta SPRYCEL

Ta SPRYCEL daglig inntil legen ber deg stoppe. Forsikre deg om at du tar SPRYCEL så lenge som det er forskrevet.

Dersom du tar for mye av SPRYCEL

Kontakt lege **umiddelbart** hvis du ved et uhell har tatt for mange tabletter. Du kan ha behov for medisinsk tilsyn.

Dersom du har glemt å ta SPRYCEL

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett. Ta den neste dosen til vanlig tid.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende kan være tegn på alvorlige bivirkninger:

- hvis du har brystmerter, pustevansker, hoste og besvimelse
- hvis du opplever **uventede blødninger eller blåmerker** uten å ha blitt skadet
- hvis du finner blod i oppkast, avføring eller urin, eller har sort avføring
- hvis du får **tegn på infeksjon**, slik som feber, kraftige frysninger
- hvis du får feber, sår munn eller hals, blemmedannelse eller avskalling av hud og/eller slimhinner

Kontakt lege umiddelbart om du merker noen av tegnene ovenfor.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere)

- **Infeksjoner** (inkludert bakterielle, virus og sopp)
- **Hjerte og lunger:** kortpustethet
- **Fordøyelsesproblemer:** diaré, kvalme, oppkast
- **Hud, hår, øye, generelt:** hudutslett, feber, hevelser rundt ansiktet, hender og føtter, hodepine, kronisk tretthet eller svakhetsfølelse, blødning
- **Smerter:** muskelsmerter (under eller etter at behandlingen avsluttes), magesmerter (abdominale smerter)
- **Prøver kan vise:** lavt antall blodplater, lavt antall hvite blodceller (nøytropeni), blodmangel (anemi), væskedannelse rundt lungene

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 brukere)

- **Infeksjoner:** lungebetennelse, herpesvirus-infeksjon (inkludert cytomegalovirus (CMV)), infeksjon i øvre luftveier, alvorlig infeksjon i blod eller vev (inkludert mindre vanlig tilfeller med dødelig utfall)
- **Hjerte og lunger:** hjertebank, uregelmessig hjerteslag, hjertesvikt, svak hjertemuskel, høyt blodtrykk, økt blodtrykk i lungene, hoste
- **Fordøyelsesproblemer:** appetittforstyrrelser, smaksforstyrrelser, oppblåst eller stinn mage (abdomen), betennelse i tarmen, forstoppelse, halsbrann, munnsår, vektøkning, vekttap, magekatarr
- **Hud, hår, øye, generelt:** kribling i huden, kløe, tørr hud, akne, betennelse i huden, vedvarende lyd i ørene, hårtap, betydelig svetting, synspåvirkning (inkluderer tåkesyn, synsforstyrrelser), tørre øyne, blåmerker, depresjon, søvnløshet, hetetokter, svimmelhet, støtskade (blåmerker), spisevegring, søvnighet, generaliserte hevelser
- **Smerter:** leddsmerter, muskelsvakhet, brystmerter, smerter rundt hender og føtter, frysninger, stivhet i muskler og ledd, muskelkramper
- **Prøver kan vise:** væskedannelse rundt hjertet, væske i lungene, hjerterytmeforstyrrelser, febril nøytropeni, mage/tarmblødning, høyt nivå av urinsyre i blodet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 100 brukere)

- **Hjerte og lunger:** hjerteinfarkt (inkludert dødelig utfall), betennelse i hjerteposen (hinne rundt hjertet), uregelmessig hjerteslag, brystmerter på grunn av manglende blodtilførsel til hjertet (angina), lavt blodtrykk, innsnevring av luftveiene som kan føre til pustebesvær, astma, økt blodtrykk i arteriene (blodårene) i lungene

- **Fordøyelsesproblemer:** betennelse i bukspyttkjertelen, magesår, betennelse i spiserøret, oppsvulmet mage (abdomen), rift i endetarmen, svelgevansker, betennelse i galleblæren, blokkerte galleganger, gastroøsofagal refluks (en tilstand der syre og annet mageinnhold kommer tilbake opp i svelget)
- **Hud, hår, øye, generelt:** allergisk reaksjon inkludert ømme, røde kuler i huden (erythema nodosum), angst, forvirringstilstand, humørsvingninger, lavere seksualdrift, besvimelse, skjelving, øyebetennelse som fører til rødhet eller smerte, en hudsykdom karakterisert av ømme, røde, veldefinerte flekker med plutselig innsettende feber og økt antall hvite blodceller (nøytrofil dermatose), hørselstap, lyssensitivitet, synssvekkelse, økt tåreproduksjon, pigmentforstyrrelse, betennelse i underhuds fett, sår i huden, blemmer i huden, neglesykdom, hårsykdom, hånd-fotsyndrom, nyresvikt, hyppig vannlating, brystforstørrelse hos menn, menstruasjonsforstyrrelser, generell svakhet og ubehag, dårlig funksjon i skjoldbruskkjertelen, mister balansen når du går, osteonekrose (en sykdom som reduserer blodstrømmen til bein, noe som kan føre til beintap og beindød), artritt, opphovnet hud ethvert sted på kroppen
- **Smerter:** betennelse i blodårer som kan forårsake rødhet, ømhet og hevelse, senebetennelse
- **Hjerne:** hukommelsestap
- **Prøver kan vise:** unormale blodprøveresultater og mulig nedsatt nyrefunksjon som følge av avfallsprodukter fra den døende svulsten (tumorlysesyndrom), lave nivåer av albumin i blodet, lavt nivå av lymfocytter (en type hvite blodceller) i blodet, høyt kolesterolnivå i blodet, hovne lymfeknuter, hjerneblødning, uregelmessighet i hjertets elektriske aktivitet, forstørret hjerte, leverbetennelse, protein i urinen, forhøyet kreatin fosfokinase (et enzym som hovedsakelig finnes i hjertet, hjernen og i skjelettmuskel), forhøyet troponin (et enzym som hovedsakelig finnes i hjerte og skjelettmuskulatur), forhøyet gamma-glutamyltransferase (et enzym som hovedsakelig finnes i lever), melkelignende væske rundt lungene (kylotoraks)

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 brukere)

- **Hjerte og lunger:** forstørrelse av hjertets høyre ventrikkle, betennelse i hjertemuskelen, en rekke tilstander som følge av blokkering av blodtilførsel til hjertemuskelen (akutt koronarsyndrom), hjertestans (stans av blodstrøm fra hjertet), sykdom i hjertearteriene, betennelse i vevet som dekker hjerte og lunger, blodpropper, blodpropper i lungene
- **Fordøyelsesproblemer:** tap av nødvendige næringsstoffer som proteiner fra fordøyelseskanalen, forstoppelse, anal fistel (en unormal åpning fra endetarmen til huden rundt endetarmen), nedsatt nyrefunksjon, diabetes
- **Hud, hår, øye, generelt:** kramper, betennelse på synsnerven som kan føre til fullstendig eller delvis synstap, blå-lilla flekker i huden, unormalt høy funksjon av skjoldbruskkjertelen, betennelse i skjoldbruskkjertelen, ataksi (en tilstand som er forbundet med manglende muskelkoordinering), problemer med å gå, spontanabort, betennelse i blodårene i huden, hudfibrose
- **Hjerne:** slag, midlertidig episode av nevrologisk dysfunksjon på grunn av tap av blodtilførsel, nerverlammelse i ansiktet, demens
- **Immunsystemet:** alvorlig allergisk reaksjon
- **Muskler, bindevev og skjelett:** forsinket sammensmelting av de avrundede endene som utgjør ledd (epifyser), saktere eller forsinket vekst

Andre meldte bivirkninger med hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Betennelse i lungene
- Blødning i magen eller tarmen som kan forårsake død
- En tidligere gjennomgått hepatitt B-infeksjon (leverinfeksjon) kan aktiveres på nytt (tilbakefall)
- En reaksjon med feber, blemmer på huden og sår dannelse i slimhinnene
- Nyresykdom med symptomer som inkluderer væskeoppbygging (ødem) og unormale laboratorieprøver, slik som protein i urinen og lavt proteinnivå i blodet
- Skade på blodårer, kjent som trombotisk mikroangiopati (TMA), inkludert redusert antall røde blodceller, redusert antall blodplater og dannelse av blodpropper

Legen vil sjekke deg for noen av disse reaksjonene under behandlingen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer SPRYCEL

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på boksen, blisterbrettet eller esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av SPRYCEL

- Virkestoff er dasatinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg eller 140 mg dasatinib (som monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er:
 - *Tablettkjerne*: laktosemonohydrat (se avsnitt 2 "SPRYCEL inneholder laktose"), mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat
 - *Filmdrasjering*: hypromellose, titandioksid (E 171), makrogol 400

Hvordan SPRYCEL ser ut og innholdet i pakningen

SPRYCEL 20 mg: den filmdrasjerte tablett er hvit til off-white, bikonveks, rund, med "BMS" preget på en side og "527" på den andre.

SPRYCEL 50 mg: den filmdrasjerte tablett er hvit til off-white, bikonveks, oval, med "BMS" preget på en side og "528" på den andre.

SPRYCEL 70 mg: den filmdrasjerte tablett er hvit til off-white, bikonveks, rund, med "BMS" preget på en side og "524" på den andre.

SPRYCEL 80 mg: den filmdrasjerte tablett er hvit til off-white, bikonveks, trekantet, med "BMS 80" preget på en side og "855" på den andre.

SPRYCEL 100 mg: den filmdrasjerte tablett er hvit til off-white, bikonveks, oval, med "BMS 100" preget på en side og "852" på den andre.

SPRYCEL 140 mg: den filmdrasjerte tablett er hvit til off-white, bikonveks, rund, med "BMS 140" preget på en side og "857" på den andre.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg eller 70 mg tabletter, filmdrasjerte er tilgjengelig i esker som inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i 4 kalenderblisterpakninger med 14 filmdrasjerte tabletter i hver, og esker som inneholder 60 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterpakninger. De er også tilgjengelig i tablettbokser med barnesikret lokk som inneholder 60 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder én boks.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg eller 140 mg tabletter, filmdrasjerte er tilgjengelig i esker som inneholder 30 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterpakninger. De er også tilgjengelig i tablettbokser med barnesikret lokk som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder én boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tilvirker

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

SPRYCEL 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon dasatinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva SPRYCEL er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker SPRYCEL
3. Hvordan du bruker SPRYCEL
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SPRYCEL
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva SPRYCEL er og hva det brukes mot

SPRYCEL inneholder virkestoffet dasatinib. Dette legemidlet brukes til behandling av kronisk myelogen leukemi (KML) og Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos ungdom og barn over 1 år. Leukemi er kreft i de hvite blodcellene. Disse hvite blodcellene hjelper vanligvis kroppen til å bekjempe infeksjoner. Hos personer med KML vokser hvite celler som kalles granulocytter ukontrollert. SPRYCEL hemmer veksten av disse leukemicellene.

Kontakt lege hvis du har spørsmål om hvordan SPRYCEL virker eller hvorfor denne medisinen er skrevet ut til deg eller barnet ditt.

2. Hva du må vite før du bruker SPRYCEL

Bruk ikke SPRYCEL

- dersom **du er allergisk** overfor dasatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege hvis du eller barnet ditt kan være allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker SPRYCEL

- hvis du tar **medisiner som virker blodfortynnende** eller skal forhindre blodpropper (se "Andre legemidler og SPRYCEL")
- hvis du har eller har hatt problemer med leveren eller hjertet
- hvis du får **pusteproblemer, brystmerter eller hoste** når du tar SPRYCEL. Dette kan være tegn på væskeansamling i lungene eller brystet (noe som kan være vanligere hos pasienter fra 65 år og eldre), eller være på grunn av endringer i blodårene som går til lungene
- hvis du har eller noen gang har hatt en hepatitt B-infeksjon (leverbetennelse som skyldes smitte med hepatitt B-viruset). Dette er fordi SPRYCEL kan føre til at hepatitt B blir aktiv igjen, noe som i enkelte tilfeller kan være livstruende. Før behandling starter vil du bli undersøkt nøye av lege med tanke på tegn på en slik infeksjon.

- hvis du får blåmerker, blødning, feber, kraftig utmattelse og forvirring mens du bruker SPRYCEL, kontakt lege. Dette kan være tegn på en type skade i blodårene som kalles trombotisk mikroangiopati (TMA).

Legen vil regelmessig følge opp tilstanden din, for å sjekke at SPRYCEL har den ønskede effekten. Det vil også tas regelmessige blodprøver av deg eller barnet ditt mens du/det bruker SPRYCEL.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 1 år.

Beinvekst og utvikling vil nøye overvåkes hos barn som bruker SPRYCEL.

Andre legemidler og SPRYCEL

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

SPRYCEL håndteres hovedsakelig av leveren. Visse legemidler kan påvirke effekten av SPRYCEL når de tas sammen.

Disse medisinene skal ikke tas sammen med SPRYCEL:

- ketokonazol, itraconazol – **soppdrepende medisiner**
- erytromycin, klaritromycin, telitromycin – **antibiotika**
- ritonavir - en **medisin mot virus**
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital – til behandling av **epilepsi**
- rifampicin – til behandling av **tuberkulose**
- famotidin, omeprazol – medisiner som **blokkerer magesyre**
- johannesurt – et reseptfritt naturlegemiddel som brukes til å behandle **depresjon** og andre tilstander (også kjent som *Hypericum perforatum*, prikkperikum).

Ikke bruk medisiner som nøytraliserer magesyre (**antacida** slik som aluminiumhydroksid eller magnesiumhydroksid) **2 timer før eller 2 timer etter at du tar SPRYCEL.**

Snakk med lege dersom du bruker **medisiner som virker blodfortynnende** eller skal forhindre blodpropper.

Inntak av SPRYCEL sammen med mat og drikke

Ta ikke SPRYCEL sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Graviditet og amming

Hvis du er gravid eller kan være gravid, må du **umiddelbart si fra til legen. SPRYCEL skal ikke brukes under graviditet** med mindre det er strengt nødvendig. Legen vil diskutere den potensielle risikoen ved å ta SPRYCEL under graviditet med deg.

Både menn og kvinner som bruker SPRYCEL anbefales å bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Si ifra til legen hvis du ammer. Amming bør stoppes når du tar SPRYCEL.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær spesielt forsiktig ved bilkjøring eller bruk av maskiner, i tilfelle du opplever bivirkninger som svimmelhet eller tåkesyn.

SPRYCEL inneholder sukrose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Inneholder 0,29 g sukrose per ml mikstur, suspensjon. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter med diabetes mellitus. Kan være skadelig for tennene.

SPRYCEL inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 2,1 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver ml SPRYCEL mikstur, suspensjon. Ved maksimal daglig dose på 16 ml mikstur, suspensjon, tilsvarer dette 1,7 % av den anbefalte maksimale daglige dosen på 2 g natrium gjennom dietten for en voksen person.

SPRYCEL inneholder benzosyre og natriumbenzoat

SPRYCEL inneholder 0,25 mg benzosyre i hver ml mikstur, suspensjon og 0,25 mg natriumbenzoat i hver ml mikstur, suspensjon.

Benzosyre/benzoatsalt kan føre til økt hyppighet av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

SPRYCEL inneholder benzylalkohol

SPRYCEL inneholder 0,017 mg benzylalkohol i hver ml mikstur, suspensjon.

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Bruk av SPRYCEL under graviditet anbefales ikke. Snakk med lege eller apotek for råd dersom du er gravid eller ammer. Dette da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt metabolsk acidose).

Snakk med lege eller apotek for råd dersom du har lever- eller nyresykdom. Dette da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt metabolsk acidose).

SPRYCEL inneholder svoveldioksid (E 220)

Kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasme.

3. Hvordan du bruker SPRYCEL

SPRYCEL vil kun skrives ut av en lege som har erfaring med behandling av leukemi. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

SPRYCEL mikstur, suspensjon tas én gang daglig. Legen vil bestemme riktig dose ut fra vekten din. Startdosen med SPRYCEL beregnes ut fra kroppsvekt som vist under:

Kroppsvekt (kg)	Daglig dose, ml (mg)
5 til mindre enn 10 kg	4 ml (40 mg)
10 til mindre enn 20 kg	6 ml (60 mg)
20 til mindre enn 30 kg	9 ml (90 mg)
30 til mindre enn 45 kg	10,5 ml (105 mg)
minst 45 kg	12 ml (120 mg)

SPRYCEL er også tilgjengelig som tabletter til bruk hos voksne og barn over 1 år som veier mer enn 10 kg. Pulver til mikstur, suspensjon bør brukes til pasienter som veier mindre enn 10 kg og pasienter som ikke klarer å svelge tabletter. Dosen kan endres når man bytter mellom legemiddelformene (dvs. tabletter og pulver til mikstur, suspensjon), så du bør ikke bytte fra den ene til den andre. Legen vil bestemme riktig legemiddelform og dose ut fra vekten din, eventuelle bivirkninger og respons på behandlingen.

Det er ingen doseanbefaling for SPRYCEL hos barn under 1 år.

Avhengig av hvor godt behandlingen virker på deg, kan legen foreslå en høyere eller lavere dose, eller til og med å stoppe behandlingen en kort periode.

Hvordan du bruker SPRYCEL

Apoteket eller kvalifisert helsepersonell vil blande ut SPRYCEL pulver til en mikstur før du får det utdelt.

SPRYCEL bør tas på samme tid hver dag. SPRYCEL kan tas med eller uten mat. SPRYCEL mikstur, suspensjon kan blandes med melk, jogurt, eplejuice eller eplesaus.

Se “Instruksjoner for administrering til pasient” på slutten av pakningsvedlegget for informasjon om hvordan man gir en dose med SPRYCEL mikstur, suspensjon.

Spesielle forholdsregler ved håndtering av SPRYCEL

Andre personer enn pasienten bør bruke hansker når SPRYCEL håndteres.

Gravide og ammende kvinner bør unngå eksponering overfor SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon.

Hvor lenge du skal ta SPRYCEL

Ta SPRYCEL daglig inntil legen ber deg stoppe. Forsikre deg om at du tar SPRYCEL så lenge som det er forskrevet.

Dersom du tar for mye av SPRYCEL

Kontakt lege **umiddelbart** hvis du ved et uhell har tatt for mye SPRYCEL. Du kan ha behov for medisinsk tilsyn.

Dersom du har glemt å ta SPRYCEL

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta den neste dosen til vanlig tid.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende kan være tegn på alvorlige bivirkninger:

- hvis du har brystsmerter, pustevansker, hoste og besvimelse
- hvis du opplever **uventede blødninger eller blåmerker** uten å ha blitt skadet
- hvis du finner blod i oppkast, avføring eller urin, eller har sort avføring
- hvis du får **tegn på infeksjon**, slik som feber, kraftige frysninger
- hvis du får feber, sår munn eller hals, blemmedannelse eller avskalling av hud og/eller slimhinner

Kontakt lege umiddelbart om du merker noen av tegnene ovenfor.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere)

- **Infeksjoner** (inkludert bakterielle, virus og sopp)
- **Hjerte og lunger:** kortpustethet
- **Fordøyelsesproblemer:** diaré, kvalme, oppkast
- **Hud, hår, øye, generelt:** hudutslett, feber, hevelser rundt ansiktet, hender og føtter, hodepine, kronisk tretthet eller svakhetsfølelse, blødning
- **Smerter:** muskelsmerter (under eller etter at behandlingen avsluttes), magesmerter (abdominale smerter)
- **Prøver kan vise:** lavt antall blodplater, lavt antall hvite blodceller (nøytropeni), blodmangel (anemi), væskedannelse rundt lungene

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere)

- **Infeksjoner:** lungebetennelse, herpesvirus-infeksjon (inkludert cytomegalovirus (CMV)), infeksjon i øvre luftveier, alvorlig infeksjon i blod eller vev (inkludert mindre vanlig tilfeller med dødelig utfall)
- **Hjerte og lunger:** hjertebank, uregelmessig hjerteslag, hjertesvikt, svak hjertemuskel, høyt blodtrykk, økt blodtrykk i lungene, hoste

- **Fordøyelsesproblemer:** appetittforstyrrelser, smaksforstyrrelser, oppblåst eller stinn mage (abdomen), betennelse i tarmen, forstoppelse, halsbrann, munnsår, vektøkning, vekttap, magekatarr
- **Hud, hår, øye, generelt:** kribling i huden, kløe, tørr hud, akne, betennelse i huden, vedvarende lyd i ørene, hårtap, betydelig svetting, synspåvirkning (inkluderer tåkesyn, synsforstyrrelser), tørre øyne, blåmerker, depresjon, søvnløshet, hetetokter, svimmelhet, støtskade (blåmerker), spisevegring, søvnighet, generaliserte hevelser
- **Smerter:** leddsmarter, muskelsvakhet, brystsmarter, smerter rundt hender og føtter, frysninger, stivhet i muskler og ledd, muskelkramper
- **Prøver kan vise:** væskedannelse rundt hjertet, væske i lungene, hjerterytmeforstyrrelser, febril nøytropeni, mage/tarmblødning, høyt nivå av urinsyre i blodet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere)

- **Hjerte og lunger:** hjerteinfarkt (inkludert dødelig utfall), betennelse i hjerteposen (hinne rundt hjertet), uregelmessig hjerteslag, brystsmarter på grunn av manglende blodtilførsel til hjertet (angina), lavt blodtrykk, innsnevring av luftveiene som kan føre til pustebesvær, astma, økt blodtrykk i arteriene (blodårene) i lungene
- **Fordøyelsesproblemer:** betennelse i bukspyttkjertelen, magesår, betennelse i spiserøret, oppsvulmet mage (abdomen), rift i endetarmen, svelgevansker, betennelse i galleblæren, blokkerte galleganger, gastroøsofagal refluks (en tilstand der syre og annet mageinnhold kommer tilbake opp i svelget)
- **Hud, hår, øye, generelt:** allergisk reaksjon inkludert ømme, røde kuler i huden (erythema nodosum), angst, forvirringstilstand, humørsvingninger, lavere seksualdrift, besvimelse, skjelving, øyebetennelse som fører til rødhet eller smerte, en hudsykdom karakterisert av ømme, røde, veldefinerte flekker med plutselig innsettende feber og økt antall hvite blodceller (nøytrofil dermatose), hørselstap, lyssensitivitet, synssvekkelse, økt tåreproduksjon, pigmentforstyrrelse, betennelse i underhuds fett, sår i huden, blemmer i huden, neglesykdom, hårsykdom, hånd-fotsyndrom, nyresvikt, hyppig vannlating, brystforstørrelse hos menn, menstruasjonsforstyrrelser, generell svakhet og ubehag, dårlig funksjon i skjoldbruskkjertelen, mister balansen når du går, osteonekrose (en sykdom som reduserer blodstrømmen til bein, noe som kan føre til beintap og beindød), artritt, opphovnet hud ethvert sted på kroppen
- **Smerter:** betennelse i blodårer som kan forårsake rødhet, ømhet og hevelse, senebetennelse
- **Hjerne:** hukommelsestap
- **Prøver kan vise:** unormale blodprøveresultater og mulig nedsatt nyrefunksjon som følge av avfallsprodukter fra den døende svulsten (tumorlysesyndrom), lave nivåer av albumin i blodet, lavt nivå av lymfocytter (en type hvite blodceller) i blodet, høyt kolesterolnivå i blodet, hovne lymfeknuter, hjerneblødning, uregelmessighet i hjertets elektriske aktivitet, forstørret hjerte, leverbetennelse, protein i urinen, forhøyet kreatin fosfokinase (et enzym som hovedsakelig finnes i hjertet, hjernen og i skjelettmuskel), forhøyet troponin (et enzym som hovedsakelig finnes i hjerte og skjelettmuskulatur), forhøyet gamma-glutamyltransferase (et enzym som hovedsakelig finnes i lever), melkelignende væske rundt lungene (kylotoraks)

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere)

- **Hjerte og lunger:** forstørrelse av hjertets høyre ventrikkle, betennelse i hjertemuskelen, en rekke tilstander som følge av blokkering av blodtilførsel til hjertemuskelen (akutt koronarsyndrom), hjertestans (stans av blodstrøm fra hjertet), sykdom i hjerterarteriene, betennelse i vevet som dekker hjerte og lunger, blodpropper, blodpropper i lungene
- **Fordøyelsesproblemer:** tap av nødvendige næringsstoffer som proteiner fra fordøyelseskanalen, forstoppelse, anal fistel (en unormal åpning fra endetarmen til huden rundt endetarmen), nedsatt nyrefunksjon, diabetes
- **Hud, hår, øye, generelt:** kramper, betennelse på synsnerven som kan føre til fullstendig eller delvis synstap, blå-lilla flekker i huden, unormalt høy funksjon av skjoldbruskkjertelen, betennelse i skjoldbruskkjertelen, ataksi (en tilstand som er forbundet med manglende muskelkoordinering), problemer med å gå, spontanabort, betennelse i blodårene i huden, hudfibrose
- **Hjerne:** slag, midlertidig episode av nevrologisk dysfunksjon på grunn av tap av blodtilførsel, nerverlammelse i ansiktet, demens

- **Immunsystemet:** alvorlig allergisk reaksjon
- **Muskler, bindevev og skjelett:** forsinket sammensmelting av de avrundede endene som utgjør ledd (epifyser), saktere eller forsinket vekst

Andre meldte bivirkninger med hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Betennelse i lungene
- Blødning i magen eller tarmen som kan forårsake død
- En tidligere gjennomgått hepatitt B-infeksjon (leverinfeksjon) kan aktiveres på nytt (tilbakefall)
- En reaksjon med feber, blemmer på huden og sår dannelse i slimhinnene
- Nyresykdom med symptomer som inkluderer væskeopphopning (ødem) og unormale laboratorieprøver, slik som protein i urinen og lavt proteinnivå i blodet
- Skade på blodårer, kjent som trombotisk mikroangiopati (TMA), inkludert redusert antall røde blodceller, redusert antall blodplater og dannelse av blodpropper

Legen vil sjekke deg for noen av disse reaksjonene under behandlingen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer SPRYCEL

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på flasken eller esken etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Pulver

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Etter rekonstituering

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses. Kast ubrukt mikstur 60 dager etter rekonstituering.

Rekonstituert mikstur, suspensjon blandet med melk, jogurt, eplejuice eller eplesaus kan oppbevares ved eller under 25 °C i opptil 1 time.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av SPRYCEL

- Virkestoff er dasatinib. Én flaske pulver til mikstur, suspensjon inneholder 990 mg dasatinib (som monohydrat). Etter rekonstituering inneholder én flaske 99 ml mikstur, suspensjon. Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 10 mg dasatinib (som monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er: sukrose, karmellosenatrium, simetikonemulsjon (bestående av simetikon, polyetylen glykolsorbitantristearat, polyetoksylatstearat, glyserider, metylcellulose, xantangummi, benzosyre, sorbinsyre, svovelsyre), vinsyre, vannfritt trinatriumsitrat, natriumbenzoat (E211), hydrofob kolloidal silika, bærsmak (inneholder: benzylalkohol, svoveldioksid) (se avsnitt 2 “Hva du må vite før du bruker SPRYCEL”).

Hvordan SPRYCEL ser ut og innholdet i pakningen

SPRYCEL kommer som et hvitt til off-white pulver til mikstur, suspensjon som danner en hvit til gul ugjennomsiktig suspensjon etter rekonstituering med vann.

En 120 ml flaske av plast (med barnesikret lokk) inneholder 33 g pulver til mikstur, suspensjon.

Etter rekonstituering inneholder flasken 99 ml mikstur, suspensjon, hvorav 90 ml er tiltenkt dosering og administrering.

Hver pakning inneholder også en tilkoblingsadapter ("press-in-bottle", PIBA) og en 12 ml målesprøyte i en forseglet plastpose.

Hver eske inneholder 1 flaske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tilvirker

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency):
<http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Instruksjoner for administrering til pasient

Disse instruksjonene viser hvordan du gir en dose SPRYCEL mikstur, suspensjon til pasienten. Etter rekonstituering av apoteket eller helsepersonell skal mikstur, suspensjon kun gis med målesprøyten som kommer med hver pakning. Legen vil bestemme riktig dose ut fra alder og vekt. Les og forstå disse instruksjonene før du bruker mikstur, suspensjon.

Hva du må vite før du bruker dette legemidlet

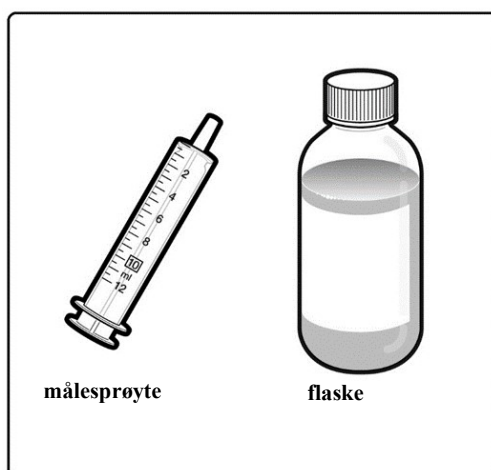
- SPRYCEL mikstur, suspensjon kan tas på tom mage eller etter måltid.
- Vask hendene før og etter bruk.
- Oppbevare rekonstituert mikstur, suspensjon i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
- Se på total forskrevet dose og finn antall milliliter (ml) du har behov for.
- Dersom mengden er større enn 1 l må den deles i 2 doser som vist under:

Hvordan du deler en dose som er over 11 ml

Total forskrevet dose (ml)	Første dose (ml)	Andre dose (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Før du klargjør en dose SPRYCEL mikstur, suspensjon for administrering til pasienten, gjør klar følgende utstyr:

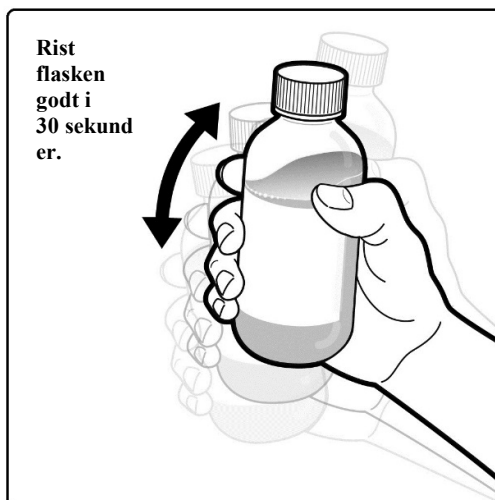
- Papirhåndkle
- 1 SPRYCEL flaske med mikstur, suspensjon som inneholder en hvit til gul ugjennomsiktig suspensjon.
- 12 ml målesprøyte som kom med flasken.
- En liten beholder med vann for å rense sprøyten.



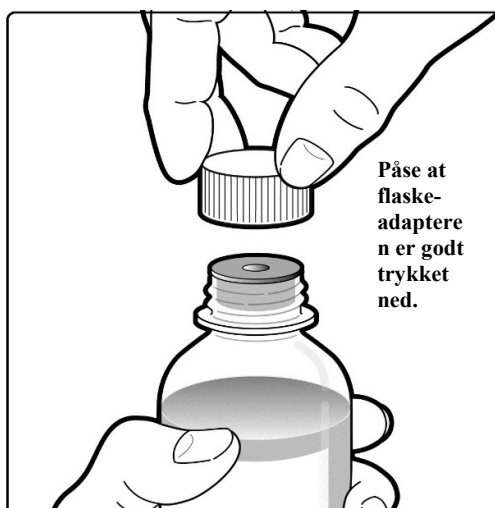
Klargjør forsiktig SPRYCEL mikstur, suspensjon for administrering, mål opp dosen og fyll sprøyten slik:

1. Bland SPRYCEL mikstur, suspensjon ved å riste den lukkede flasken i 30 sekunder.

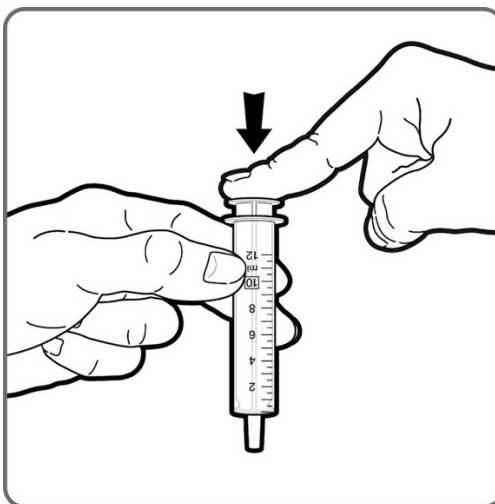
- Rist godt før hver bruk.



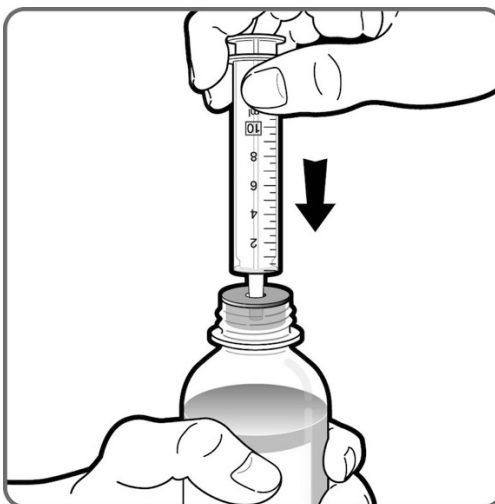
2. Fjern lokket fra flasken.
Påse at adapteren til sprøyten
er godt trykket ned i flasken.



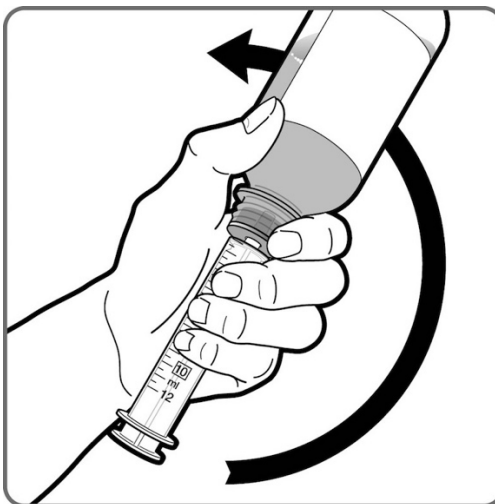
3. Se på markeringene på siden
av sprøyten så du kan se hvor
mye som skal fylles før du
begynner. Merk at
markeringene på sprøyten er i
ml. Finn markeringen som
tilsvarer dosen legen har
forskrevet.
Pass på at sprøytestempelet er
dyttet helt ned i
sprøytesylindern før hver
bruk.



4. Sett tuppen av sprøyten
bestemt ned i flaskeadapteren
mens flasken står loddrett.

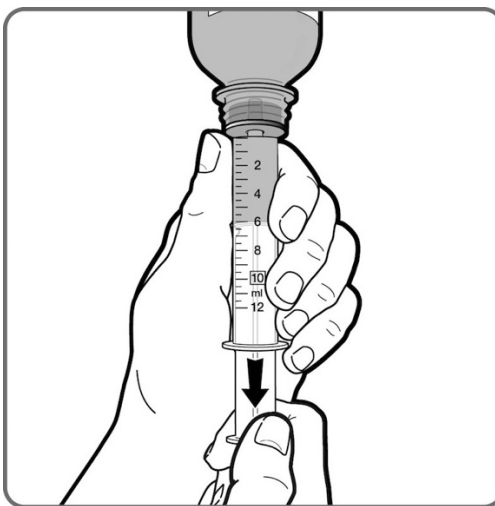


5. Snu flasken med sprøyten opp-ned mens du holder sprøytetuppen bestemt på plass i flasken.

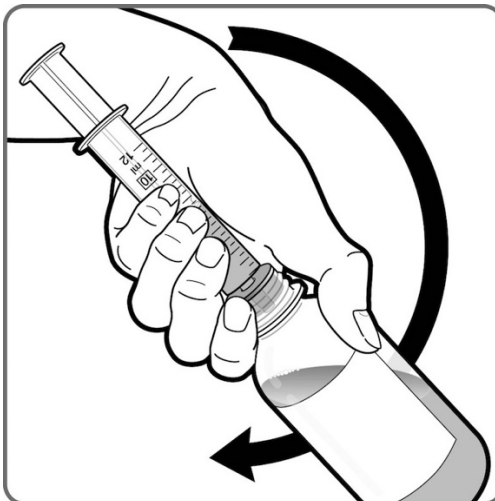


6. Trekk sakte ut forskrevet mengde SPRYCEL mikstur, suspensjon ved å trekke sprøytestempelet til det når markeringen til forskrevet dose.

- Hold på stempelet for å forhindre at det beveger seg. Det kan være et vakuum som trekker stempelet tilbake ned i sylindren.
- Hvis du ikke kan fylle den med én flaske, bruk en flaske nummer to for å få hele den forskrevne dosen. Påse at den andre flasken er ristet før bruk.



7. Snu flasken med sprøyten riktig vei mens du holder sprøytetuppen bestemt på plass i flasken.



8. Fjern sprøyten fra flasken.
Vær forsiktig så du ikke skyver ned stempelet.



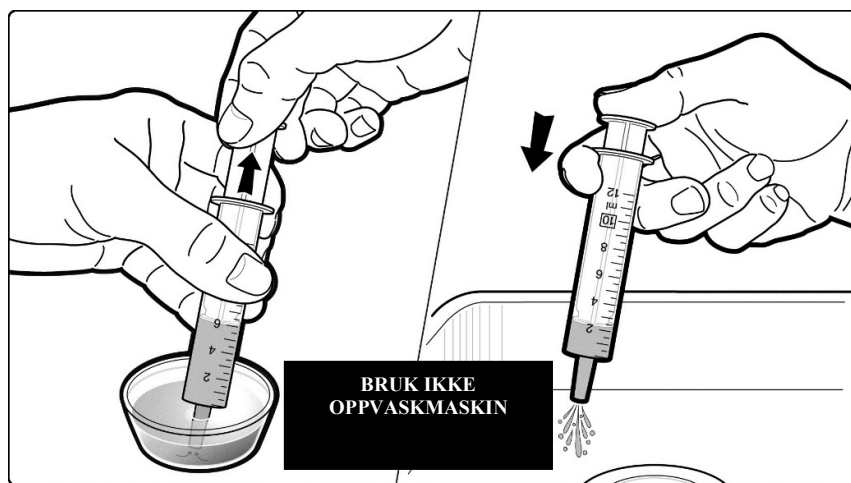
9. Mens pasienten sitter oppreist, plasser sprøytetuppen i munnen mellom kinnet og tungen. Skyv stempelet sakte ned til hele dosen er gitt.

- Sjekk at pasienten har svelget hele dosen.
- Hvis en ytterligere dose er nødvendig for å få total forskrevet dose, gjenta steg 3-10.
- Sett lokket tilbake på flasken og lukk godt. Oppbevares loddrett.

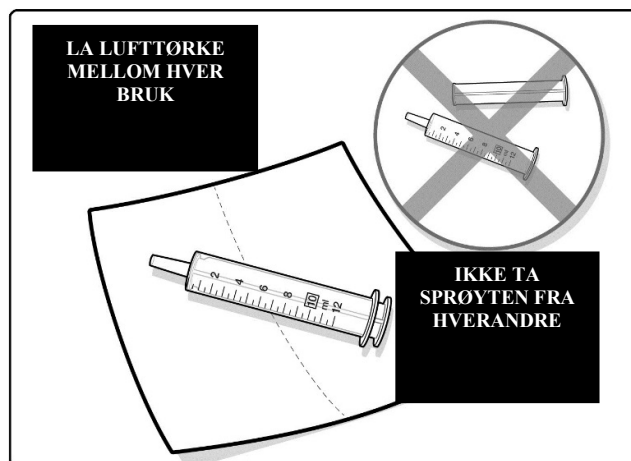


10. Vask utsiden og innsiden av sprøyten med vann og la lufttørke etter hver bruk for å brukes på nytt neste dag.

- **Skal ikke vaskes i oppvaskmaskin.**
- **Ikke ta sprøyten fra hverandre for å unngå å ødelegge den.**



11. Se pakningsvedlegg (avsnitt 5 "Hvordan du oppbevarer SPRYCEL") for instruksjoner vedrørende destruksjon av ubrukt legemiddel, sprøyte og flaske.



Dersom du har noen spørsmål om hvordan du skal klargjøre eller gi en dose med SPRYCEL mikstur, suspensjon, ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for rekonstituering av pulver til mikstur, suspensjon

SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon rekonstitueres slik:

Merk: Hvis du må rekonstituere mer enn én flaske, gjør ferdig én flaske av gangen.

Vask hendene før du begynner rekonstitueringen. Denne prosedyren bør utføres på en ren overflate.

Steg 1: Bank forsiktig på bunnen av hver flaske (som inneholder 33 g SPRYCEL pulver til mikstur, suspensjon) for å løsne pulveret. Fjern det barnesikrede lokket og folieforseglingen. Tilsett 77,0 ml renset vann på én gang i flasken og lukk lokket tett.

Steg 2: Snu umiddelbart flasken og rist kraftig i minst 60 sekunder for å få en jevn suspensjon. Hvis det fortsatt er synlige klumper, fortsett å riste til klumpene ikke lenger er synlige. Rekonstituering på denne måten gir 90 ml (volum som kan gis) av 10 mg/ml SPRYCEL mikstur, suspensjon.

Steg 3: Fjern lokket, sett PIBA-adapteren i flaskehalsen og lukk flasken tett med det barnesikrede lokket.

Steg 4: Skriv ned utløpsdatoen for rekonstituert mikstur, suspensjon på flaskeetiketten (utløpsdatoen for konstituert mikstur, suspensjon er 60 dager etter dato for rekonstituering).

Steg 5: Lever ut flasken med PIBA, pakningsvedlegg og målesprøyte i originalesken til pasient eller omsorgsperson. Informer pasient eller omsorgsperson om å riste flasken kraftig før hver bruk.