

**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 ved behandling av voksne pasienter med:

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

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

#### Dosering

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).

#### Behandlingsvarighet

I kliniske studier fortsatte behandlingen med SPRYCEL 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.

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. 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.

### 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 er oppsummert i tabell 1.

**Tabell 1: Dosejusteringer ved nøytropeni og trombocytopeni**

Kronisk fase KML (startdose 100 mg én gang daglig)	ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l og/eller blodplater < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1 Stopp behandlingen inntil ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l og blodplater ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>2 Gjenoppta behandlingen med den opprinnelige startdosen.</li><li>3 Hvis blodplatene &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/l og/eller tilbakefall av ANC &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l i &gt; 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).</li></ol>
Akselerert og blastfase KML og Ph+ ALL (startdose 140 mg én gang daglig)	ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l og/eller blodplater < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1 Undersøk om cytopeni er relatert til leukemi (utsug av benmarg eller biopsi).</li><li>2 Hvis cytopeni ikke er relatert til leukemi, stopp behandlingen inntil ANC ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l og blodplater ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l og gjenoppta behandling ved den opprinnelige startdosen.</li><li>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).</li><li>4 Hvis cytopeni er relatert til leukemi, vurder doseøkning til 180 mg én gang daglig.</li></ol>

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

#### *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 mottok 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 mottok 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.

#### Pleural effusjon

Hvis pleural effusjon diagnostiseres bør behandlingen med dasatinib avbrytes inntil pasienten 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.

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av SPRYCEL hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes foreløpig ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

#### 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. 4.4 og 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 nyrer 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 eller deles for å minimere risikoen for hudeksponering. Tablettene skal svelges hele. De kan tas til eller utenom måltid, og bør tas konsekvent enten morgen eller kveld.

### **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 potensiale 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, itrakonazol, 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 inducerer 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 potensiale 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 (H<sub>2</sub>)-reseptorantagonist (for eksempel famotidin), protonpumpehemmer (for eksempel omeprazol) eller aluminium-/magnesiumhydroksid kan redusere eksponeringen overfor dasatinib. Derfor er ikke H<sub>2</sub>-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. 4.2 og 5.2). På grunn av begrensninger i denne kliniske studien anbefales det å utvise forsiktighet når dasatinib administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### 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 pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL, må fullstendige blodtelling utføres ukentlig de første 2 månedene, og deretter hver måned eller så ofte som klinisk nødvendig. Hos pasienter med kronisk fase KML må fullstendige blodtelling utføres hver 2. uke i 12 uker, så deretter hver 3. måned eller som klinisk indisert. Myelosuppresjon er normalt reversibel og blir vanligvis håndtert ved å seponere dasatinib midlertidig eller ved å redusere dosen (se pkt. 4.2 og 4.8).

##### 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 blodplateaktiveringen 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 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 pleural- og perikardial effusjon rapportert hos henholdsvis 7 % og 1 % av pasientene. Hos disse pasientene ble grad 3 eller 4 lungeødem og pulmonær hypertensjon begge rapportert hos 1 % av pasientene.

Pasienter som utvikler symptomer som tyder på pleural effusjon slik som dyspné eller tørrhoste bør evalueres ved røntgen. Ved pleural effusjon 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 pleural effusjon, dyspné, hoste, perikardial effusjon og hjertesvikt, og bør derfor monitoreres nøye.

#### 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 kardiopulmonære 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 pleural effusjon, pulmonært ødem, 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 potensiale 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, perikardial effusjon, 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. 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.

### 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).

### Laktose

Dette legemidlet inneholder 135 mg laktosemonohydrat i en 100 mg daglig dose og 189 mg laktosemonohydrat i en 140 mg daglig dose. Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) 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.

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 potensiale for enzyminduksjon.

#### Histamin-2-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

Det er sannsynlig at langtidssuppresjon av magesyreutskillelse med H<sub>2</sub>-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<sub>max</sub> 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<sub>2</sub>-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<sub>max</sub> 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 et CYP3A4-substrat kan øke eksponeringen av CYP3A4-substratet. I en studie med friske individer økte en enkeltdose med 100 mg dasatinib AUC og C<sub>max</sub> 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, pimoqid, 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.

## **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

Effekten av dasatinib på spermier er ukjent (se pkt. 5.3).

#### 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 av SPRYCEL hos 2712 pasienter i kliniske studier, inkludert 324 pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML og 2388 pasienter med imatinib-resistens eller intolerant KML eller Ph+ ALL. Gjennomsnittlig varighet av behandling hos 2712 pasienter som ble behandlet med SPRYCEL var 19,2 måneder (variasjon 0-93,2 måneder).

I fase III-studien hos pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, med minst 5 års oppfølging, var median behandlingsvarighet ca. 60 måneder for både SPRYCEL (variasjon 0,03-72,7 måneder) og for imatinib (variasjon 0,3-74,6 måneder). Median behandlingsvarighet hos 1618 pasienter med alle typer kronisk fase KML var 29 måneder (variasjon 0-92,9 måneder). Hos 1094 pasienter med avansert fase KML eller Ph+ ALL, var median behandlingsvarighet for pasienter 6,2 måneder (variasjon 0-9,32 måneder).

Av de 2712 pasientene som ble behandlet var 18 %  $\geq$  65 år, mens 5 % var  $\geq$  75 år.

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

I fase III-studien på pasienter med nylig diagnostisert kronisk fase KML, ble behandlingen avsluttet på grunn av bivirkninger hos 5 % av dem som ble behandlet med SPRYCEL og 4 % av pasientene som ble behandlet med imatinib med minimum 12 måneders oppfølging. Etter minimum 60 måneders oppfølging var den kumulative seponeringshyppigheten henholdsvis 14 % og 7 %. Blant de 1618 pasientene med kronisk fase KML som ble behandlet med dasatinib, ble det rapportert bivirkninger som førte til seponering hos 329 (20,3 %) pasienter, og blant de 1094 pasientene som ble behandlet med dasatinib med avansert fase sykdom ble det rapportert bivirkninger som førte til seponering hos 191 (17,5 %) pasienter.

Flertallet av pasientene med kronisk fase KML som var intolerante mot imatinib tolererte behandling med SPRYCEL. I kliniske studier av kronisk fase KML med 24 måneders oppfølging, hadde 10 av de 215 imatinib-intolerante pasientene samme grad 3 eller 4 ikke-hematologisk toksisitet med SPRYCEL som de hadde ved tidligere behandling med imatinib. 8 av disse 10 pasientene fikk dosereduksjoner og var i stand til å fortsette med SPRYCEL-behandlingen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med SPRYCEL med nylig diagnostisert kronisk fase KML, basert på minimum 12 måneders oppfølging, var væskeretensjon (inkludert pleural effusjon) (19 %), diaré (17 %), hodepine (12 %), utslett (11 %), muskel- og skjelettsmerter (11 %), kvalme (8 %), utmattelse (8 %), mylagi (6 %), oppkast (5 %) og muskelbetennelse (4 %). Etter minimum 60 måneders oppfølging var den kumulative hyppigheten av utslett (14 %), muskel- og skjelettsmerter (14 %), hodepine (13 %), fatigue (utmattelse) (11 %), kvalme (10 %), myalgi (7 %), oppkast (5 %) og muskelbetennelse eller kramper (5 %) økt med  $\leq$  3 %. Kumulativ hyppighet av væskeretensjon og diaré var henholdsvis 39 % og 22 %. De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med SPRYCEL med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling var væskeretensjon (inkludert pleural effusjon), diaré, hodepine, kvalme, hudutslett, dyspné, blødninger, tretthet, smerter i muskler og skjelett, infeksjon, oppkast, hoste, magesmerter og feber. Legemiddelrelatert febril nøytropeni ble rapportert hos 5 % av pasientene behandlet med SPRYCEL med resistens eller intoleranse for tidligere imatinibbehandling.

I kliniske studier på pasienter med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling med imatinib, ble det anbefalt at behandling med imatinib skulle avbrytes minimum 7 dager før behandlingen med SPRYCEL startes opp.

#### Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger, eksklusiv unormale laboratorieverdier, ble rapportert hos pasienter i kliniske studier og erfaringer etter markedsføring med SPRYCEL (tabell 2). 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 utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 2: Liste over bivirkninger i tabellform**

<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
<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, enterokolittinfeksjon, sepsis (inkludert mindre vanlige tilfeller med fatalt utfall)
<i>Ikke kjent</i>	hepatitt B-reakivering
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
<i>Svært vanlige</i>	myelosuppresjon (inkludert anemi, nøydropeni, trombocytopeni)
<i>Vanlige</i>	febril nøydropeni
<i>Mindre vanlige</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sjeldne</i>	aplasi av røde blodceller
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
<i>Mindre vanlige</i>	hypersensitivitet (inkludert noduløst erytem)
<b>Endokrine sykdommer</b>	
<i>Mindre vanlige</i>	hypothyroidisme
<i>Sjeldne</i>	hyperthyroidisme, tyreoiditt
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
<i>Vanlige</i>	apetittforstyrrelser <sup>a</sup> , hyperurikemi
<i>Mindre vanlige</i>	tumorlyse syndrom, dehydrering, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi
<i>Sjeldne</i>	diabetes mellitus
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
<i>Vanlige</i>	depresjon, søvnløshet
<i>Mindre vanlige</i>	angst, forvirringstilstand, labil affect, redusert libido
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
<i>Svært vanlige</i>	hodepine
<i>Vanlige</i>	nevropati (inkludert perifer nevropati), svimmelhet, dysguesi, søvnnighet
<i>Mindre vanlige</i>	CNS-blødning <sup>*b</sup> , synkope, tremor, amnesi, balanseforstyrrelser
<i>Sjeldne</i>	cerebrovaskulært insult, forbigående iskemisk anfall, kramper, optisk nevritt, paralys av den 7. hjernenerve, demens, ataksi
<b>Øyesykdommer</b>	
<i>Vanlige</i>	synslidelse (inkludert synsforstyrrelse, tåkesyn og redusert skarpsyn), tørre øyne
<i>Mindre vanlige</i>	synssvekkelse, konjunktivitt, fotofobi, økt tåreproduksjon
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
<i>Vanlige</i>	tinnitus
<i>Mindre vanlige</i>	hørselstap, vertigo
<b>Hjertesykdommer</b>	
<i>Vanlige</i>	kongestiv hjertesvikt/hjertedysfunksjon <sup>*c</sup> , perikardial effusjon*, arytmi (inkludert takykardi), palpitasjoner
<i>Mindre vanlige</i>	myokardinfarkt (inkluderer dødelig ufall)*, 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, lungeperikarditt
<i>Ikke kjent</i>	atrieflimmer/atrieflutter
<b>Karsykdommer</b>	
<i>Svært vanlige</i>	blødning* <sup>d</sup>
<i>Vanlige</i>	hypertensjon, flushing
<i>Mindre vanlige</i>	hypotensjon, tromboflebitt
<i>Sjeldne</i>	dyp venetrombose, embolisme, retikulær livedo
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
<i>Svært vanlige</i>	pleural effusjon*, dyspné
<i>Vanlige</i>	lungeødem*, pulmonal hypertensjon*, lungeinfiltrasjon, pneumonitt, hoste
<i>Mindre vanlige</i>	pulmonal arteriell hypertensjon, bronkospasme, astma
<i>Sjeldne</i>	lungeembolisme, akutt besværlig åndedrettssyndrom (ARDS)
<i>Ikke kjent</i>	interstitial lungesykdom
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
<i>Svært vanlige</i>	diaré, oppkast, kvalme, abdominale smerter
<i>Vanlige</i>	gastrointestinal blødning*, kolitt (inkludert nøytrofenisk 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*
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
<i>Mindre vanlige</i>	hepatitt, galleblærebetennelse, kolestase
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
<i>Svært vanlige</i>	hudutslett <sup>c</sup>
<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 <sup>f</sup>
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
<i>Svært vanlige</i>	smerter i muskler og skjelett
<i>Vanlige</i>	artralgi, myalgi, muskelsvakheter, stivhet i muskler og skjelett, muskeltremor
<i>Mindre vanlige</i>	rabdomyolyse, osteonekrose, muskelbetennelse, tendonitt, artritt
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
<i>Mindre vanlige</i>	nedsatt nyrefunksjon (inkludert nyresvikt), hyppig vannlating, proteinuri
<i>Ikke kjent</i>	nefrotisk syndrom
<b>Graviditet, puerperale og perinatale lidelser</b>	
<i>Sjeldne</i>	abort
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
<i>Mindre vanlige</i>	gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
<i>Svært vanlige</i>	perifert ødem <sup>g</sup> , fatigue (tretthet), pyreksi, ansiktsødem <sup>h</sup>
<i>Vanlige</i>	asteni, smerter, brystsmerter, generelt ødem <sup>i</sup> , frysninger
<i>Mindre vanlige</i>	utilpasshet, andre overflatiske ødemer <sup>j</sup>
<i>Sjeldne</i>	forstyrrelser i gange
<b>Undersøkelser</b>	
<i>Vanlige</i>	vektnedgang, vektøkning
<i>Mindre vanlige</i>	økning i kreatininfosfokinase i blodet, økt gamma-glutamyltransferase
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>	
<i>Vanlige</i>	kontusjon

<sup>a</sup> Inkluderer redusert appetitt, tidlig metthetsfølelse, økt appetitt.

- <sup>b</sup> Inkluderer CNS-blødning, cerebralt hematom, cerebral blødning, ekstraduralt hematom, intrakraniell blødning, blødningsslag, subaraknoid blødning, subduralt hematom og subdural blødning.
  - <sup>c</sup> 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 ejsjonsfraksjon og ventrikulær svikt, venstre ventrikulærsvikt, høyre ventrikulærsvikt og ventrikulær hypokinesi.
  - <sup>d</sup> Ekskluderer gastrointestinal blødning og CNS-blødning. Disse bivirkningene er rapportert i organklasser under henholdsvis gastrointestinale sykdommer og nevrologiske sykdommer.
  - <sup>e</sup> 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.
  - <sup>f</sup> 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.
  - <sup>g</sup> Gravitasjonsødem, lokalisert ødem, perifert ødem
  - <sup>h</sup> Konjunktivalt ødem, øyeødem, hevelse i øyne, øyelokkødem, ansiktsødem, leppeødem, makulært ødem, ødem i munnen, orbitalt ødem, periorbitalt ødem, hevelse i ansiktet.
  - <sup>i</sup> Væskeoverbelastning, væskeretensjon, gastrointestinalt ødem, generalisert ødem, ødem, ødem pga. hjertesykdom, perinefrittisk effusjon, ødem etter inngrep, viskeralt ødem.
  - <sup>j</sup> 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 pleural effusjon, ascites, lungeødem og perikardial effusjon med eller uten overflattisk 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 pleural effusjon (28 %), overfladisk lokalisert ødem (14 %), pulmonær hypertensjon (5 %), generalisert ødem (4 %) og perikardial effusjon (4 %). Hjertesvikt/hjerte-dysfunksjon og lungeødem ble rapportert hos < 2 % av pasientene. Den kumulative hyppigheten av dasatinibrelatert pleural effusjon (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 pleural effusjon. 17 pasienter hadde 2 separate bivirkninger, 6 hadde 3 bivirkninger, 18 hadde 4 til 8 bivirkninger hendelser og 5 hadde > 8 episoder med pleural effusjon.

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

Pleural effusjon var vanligvis reversibel og ble håndtert ved avbrutt SRYCEL-behandling og ved bruk av diuretika eller annen passende støttebehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Blant pasienter med legemiddelrelatert pleural effusjon 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 %) kortikosteroider 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 pleural effusjon. Pleural effusjon påvirket ikke pasientenes mulighet til å oppnå respons. Blant pasienter med pleural effusjon 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.

#### 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. Tjuen 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 forenlige 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 pleural effusjon 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 3a.

**Tabell 3a: Utvalgte bivirkninger rapportert i fase III-studien på doseoptimalisering: (imatinib intolerant eller resistent kronisk fase KML)<sup>a</sup>**

	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
<b>Fortrasket term</b>	Prosent (%) av pasientene					
<b>Diaré</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Væskeretensjon</b>	34	4	42	6	48	7
Overfladisk ødem	18	0	21	0	22	0
Pleural effusjon	18	2	24	4	28	5
Generelle ødem	3	0	4	0	4	0
Perikardial effusjon	2	1	2	1	3	1
Pulmonal hypertensjon	0	0	0	0	2	1
<b>Blødning</b>	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinal blødning	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> 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 3b. 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 3b: Utvalgte bivirkninger som ble rapportert i fase III-studien på doseoptimalisering: Avansert fase KML og Ph+ ALL<sup>a</sup>**

	140 mg én gang daglig n=304	
	Alle grader	Grad 3/4
<b>Fortrasket term</b>	Prosent (%) av pasientene	
<b>Diaré</b>	28	3
<b>Væskeretensjon</b>	33	7
Overfladisk ødem	15	< 1
Pleural effusjon	20	6
Generalisert ødem	2	0
Kongestiv hjertesvikt/ hjertedysfunksjon <sup>b</sup>	1	0
Perikardial effusjon	2	1
Pulmonalt ødem	1	1
<b>Blødning</b>	23	8
Gastrointestinal blødning	8	6

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Inkluderer ventrikulær dysfunksjon, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunksjon, nedsatt ejectionsfraksjon og ventrikkelsvikt.

### Unormale laboratorieprøver

#### *Hematologi*

Følgende unormale laboratorieprøver, grad 3 eller 4, ble rapportert hos pasienter som mottok 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 4.

**Tabell 4: CTC grad 3/4 hematologiske laboratorieavvik i kliniske studier hos pasienter med resistens eller intoleranse overfor tidligere imatinibbehandling<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Rapporterte resultater fra fase III-studien på doseoptimalisering ved 2 års oppfølging.

<sup>b</sup> CA180-034 studieresultater ved anbefalt startdose 100 mg én gang daglig.

<sup>c</sup> CA180-035 studieresultater ved anbefalt startdose 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  $\leq 1$  % 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, hypokalsemi 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.

#### 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), pleural effusjon, 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, perikardial effusjon, 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: L01X E06

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 $\beta$ -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.

*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 overekspressjon av BCR-ABL, mutasjoner i BCR-ABL-kinasens domene, aktivering av alternative signalveier som inkluderer kinaser av SCR-familien (LYB, HCK), samt overekspressjon 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 overlevelseshastigheter 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 motta 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 % kaukasiere; 42 % og 37 % asiater). Ved baseline var distribusjonen av Hasford Score lik i SPRYCEL og imatinibbehandlingene (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 sykdomsforløp 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 5. 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 5: Effekteresultater fra en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML**

	<b>SPRYCEL n=259</b>	<b>imatinib n=260</b>	<b>p-verdi</b>
<b>Responstrate (95 % KI)</b>			
<b>Cytogenetisk respons</b>			
<b>innenfor 12 måneder</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	76,8 % (71,2–81,8)	66,2 % (60,1–71,9)	p < 0,007*
CCyR <sup>b</sup>	85,3 % (80,4–89,4)	73,5 % (67,7–78,7)	—
<b>innenfor 24 måneder</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	80,3 %	74,2 %	—
CCyR <sup>b</sup>	87,3 %	82,3 %	—
<b>innenfor 36 måneder</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6 %	77,3 %	—
CCyR <sup>b</sup>	88,0 %	83,5 %	—
<b>innenfor 48 måneder</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	82,6 %	78,5 %	—
CCyR <sup>b</sup>	87,6 %	83,8 %	—
<b>innenfor 60 måneder</b>			
cCCyR <sup>a</sup>	83,0 %	78,5 %	—
cCCR <sup>b</sup>	88,0 %	83,8 %	—
<b>Molekylær hovedrespons<sup>c</sup></b>			
<b>12 måneder</b>	52,1 % (45,9–58,3)	33,8 % (28,1–39,9)	p < 0,00003*
<b>24 måneder</b>	64,5 % (58,3–70,3)	50 % (43,8–56,2)	—
<b>36 måneder</b>	69,1 % (63,1–74,7)	56,2 % (49,9–62,3)	—
<b>48 måneder</b>	75,7 % (70,0–80,8)	62,7 % (56,5–68,6)	—
<b>60 måneder</b>	76,4 % (70,8–81,5)	64,2 % (58,1–70,1)	p=0,0021
<b>Hazard ratio (HR)</b>			
<b>innenfor 12 måneder (99,99 % KI)</b>			
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
<b>innenfor 24 måneder (95 % KI)</b>			
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)		—
<b>innenfor 36 måneder (95 % KI)</b>			
Tid-til cCCyR	1,48 (1,22–1,80)		—
Tid-til MMR	1,59 (1,28–1,99)		—

**Tabell 5: Effekteresultater fra en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML**

	<b>SPRYCEL n=259</b>	<b>imatinib n=260</b>	<b>p-verdi</b>
cCCyR varighet	0,77 (0,53-1,11)		—
<b>innenfor 48 måneder (95 % KI)</b>			
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)		—
<b>innenfor 60 måneder (95 % KI)</b>			
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

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

<sup>b</sup> Komplette cytogenetisk respons (CCyR) er basert på en enkel cytogenetisk evaluering av benmarg.

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

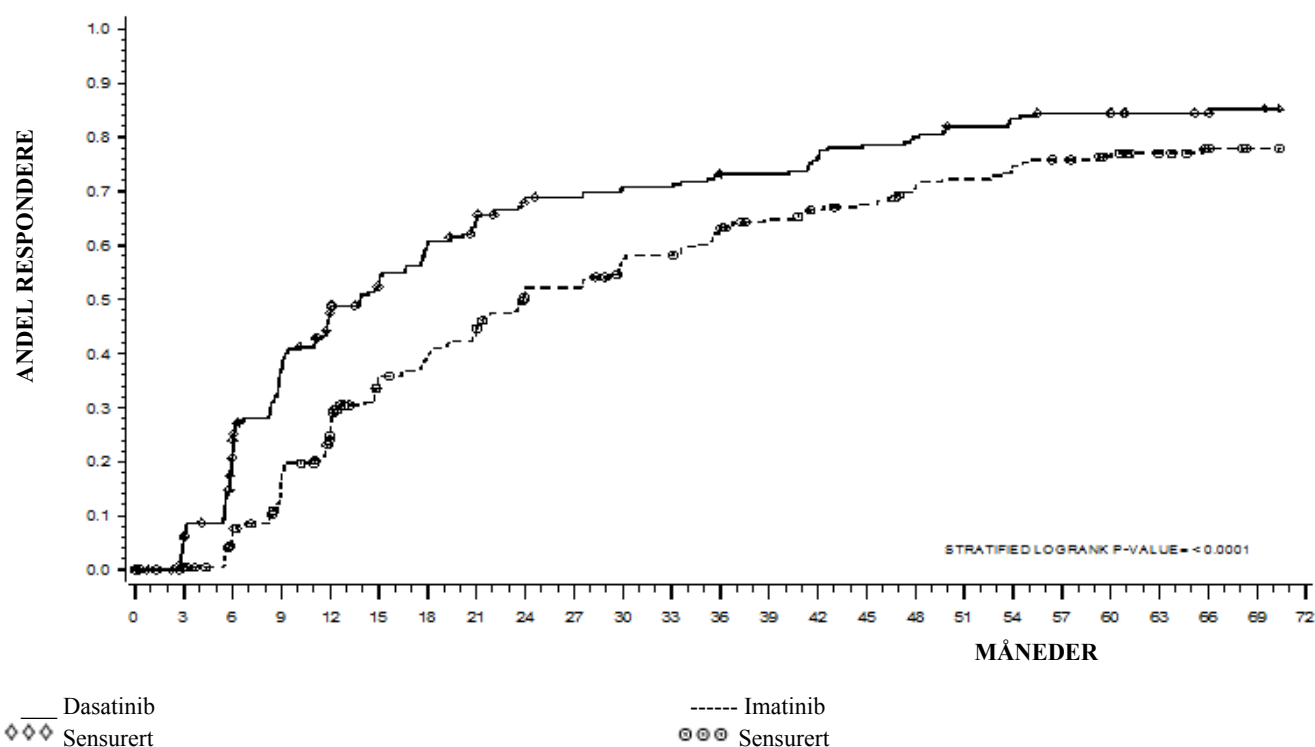
\* Tilpasset Hasford Score og indikerte statistisk signifikans ved et predefinert nominalnivå av signifikans.

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)

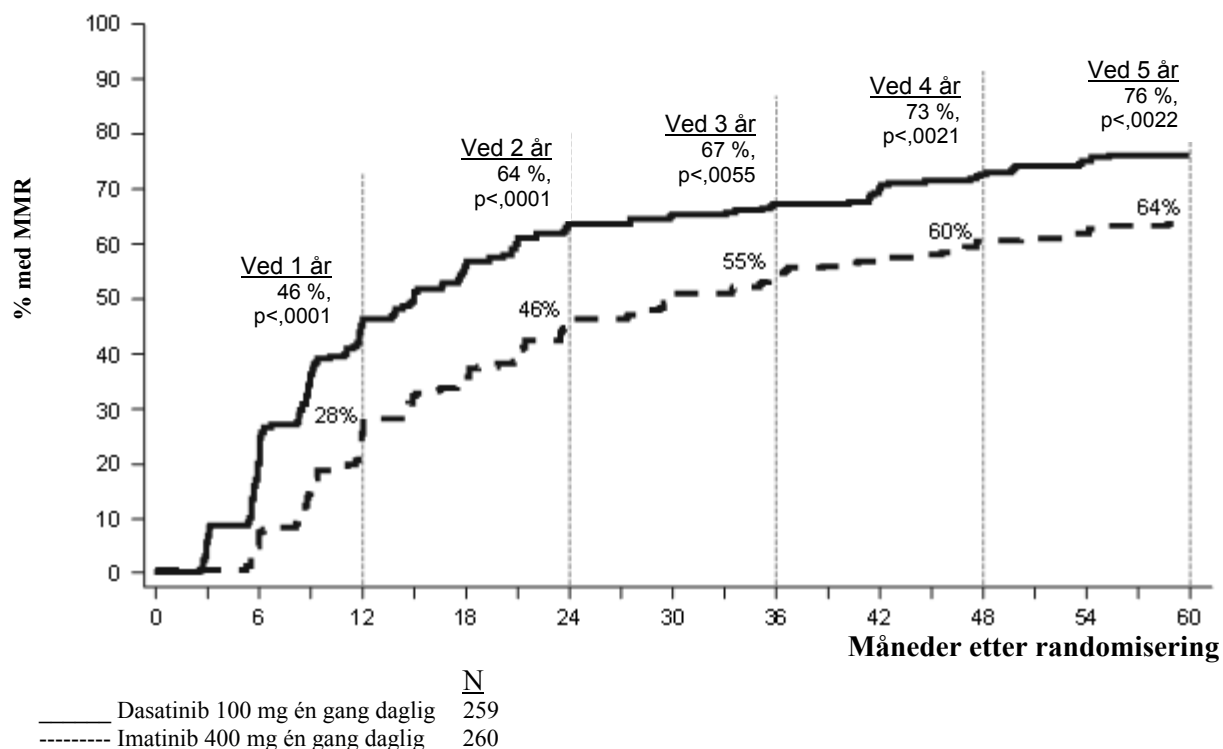


GRUPPE	# RESPONDERE / # RANDOMISERT	HAZARD RATIO (95 % KI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib over imatinib		1,54 (1,25-1,89)

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.

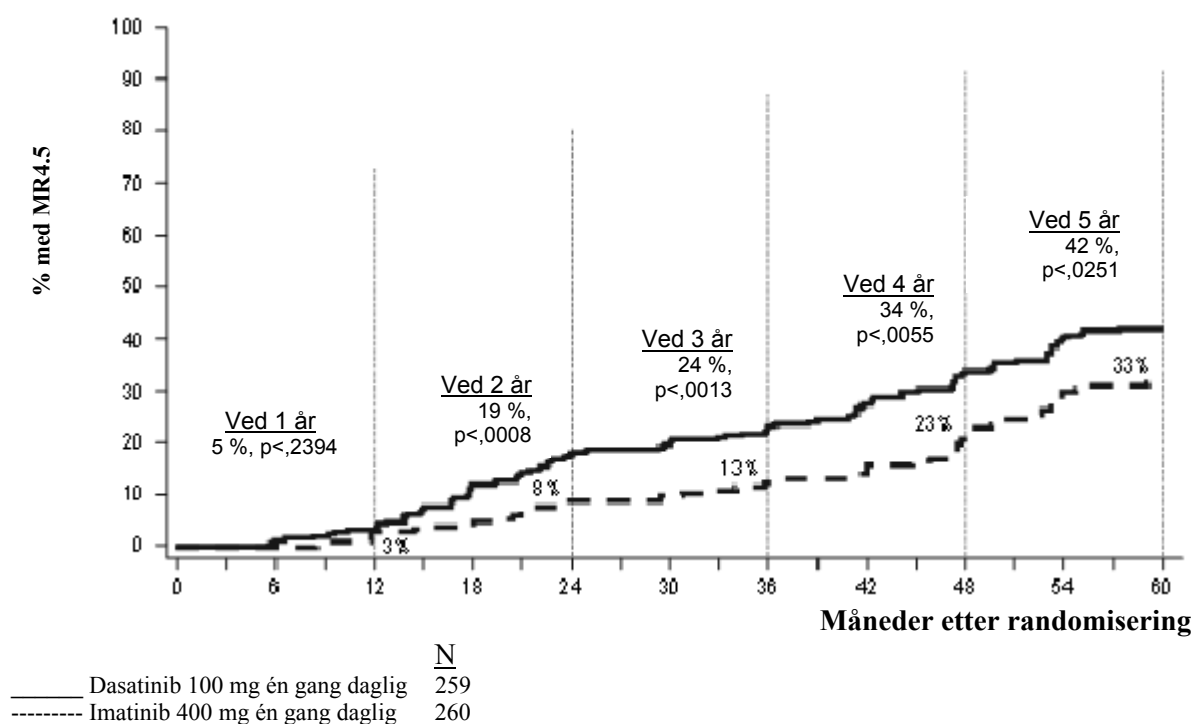
**Figur 2: MMR andel over tid – alle randomiserte pasienter i en fase III-studie hos nylig diagnostiserte pasienter med kronisk fase KML**



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).

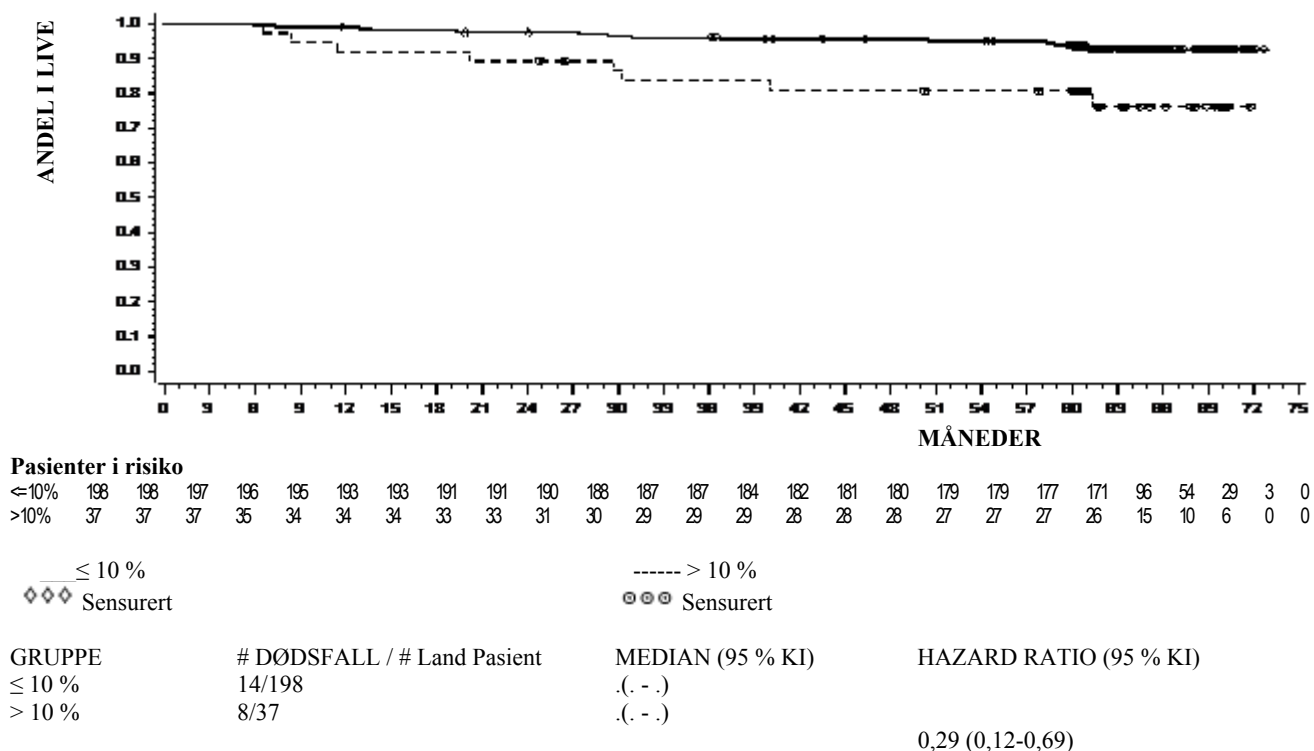
I en tilleggsanalyse oppnådde flere pasienter som ble behandlet med dasatinib (84 %) tidlig molekylær respons (definert som BCR-ABL-nivåer  $\leq 10\%$  ved 3 måneder) sammenlignet med pasienter som ble behandlet med imatinib (64 %). Pasientene som oppnådde tidlig molekylær respons hadde en lavere risiko for transformasjon, høyere rate av progresjonsfri overlevelse (PFS) og høyere rate av total overlevelse (OS), som vist i tabell 6.

**Tabell 6: Dasatinib pasienter med BCR-ABL  $\leq 10\%$  og  $> 10\%$  ved 3 måneder**

Dasatinib N=235	Pasienter med BCR-ABL $\leq 10\%$ 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  $\leq 10\%$  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-estimater 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-estimater 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 cytotoxisk 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 imatinibresistens. 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 7. 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 MCyR var fortsatt ikke oppnådd.

Basert på Kaplan-Meier-estimater 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 7.

#### 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 7.

#### 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 7. 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 7: Effekt i enarmede kliniske fase II-studier med SPRYCEL<sup>a</sup>**

	<b>Kronisk (n=387)</b>	<b>Akselerert (n=174)</b>	<b>Myeloid blast (n=109)</b>	<b>Lymfoid blast (n=48)</b>	<b>Ph+ ALL (n=46)</b>
<b>Hematologisk responsrate<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95 % KI)	n/a	<b>64 % (57-72)</b>	<b>33 % (24-43)</b>	<b>35 % (22-51)</b>	<b>41 % (27-57)</b>
CHR (95 % KI)	<b>91 % (88-94)</b>	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)
<b>Cytogenetisk respons<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (95 % KI)	<b>62 % (57-67)</b>	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)
<b>Overlevelse (%; Kaplan-Meier-estimer)</b>					
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.

<sup>a</sup> De uthevede tallene er resultatene for primære endepunkt.

<sup>b</sup> Hematologisk responskriterier (all respons bekreftet etter 4 uker): Stor ("major") hematologisk respons:

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

CHR (kronisk KML): hvite blodceller (WBC)  $\leq$  institusjonens UNL, blodplater  $< 450\ 000/\text{mm}^3$ , 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)  $\leq$  institusjonens UNL, nøytrofile  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , blodplater  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i benmarg  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod  $< 20\%$ , og ingen ekstramedullær sykdom.

NEL: samme kriterier som for CHR, men nøytrofile  $\geq 500/\text{mm}^3$  og  $< 1000/\text{mm}^3$ , eller blodplater  $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$  og  $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ .

<sup>c</sup> 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, UNL = område for øvre normalverdi.

Utfallet hos pasienter med benmargstransplantasjon 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 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 8 og 9.

**Tabell 8: Effekt av SPRYCEL i fase III-studien på doseoptimalisering: imatinib resistente eller intolerante kronisk fase KML (2-års resultater) pasienter<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Resultater rapportert ved anbefalt startdose på 100 mg én gang daglig.

<sup>b</sup> Hematologiske responskriterier (alle responser bekreftet etter 4 uker): Fullstendig hematologisk respons (CHR) (kronisk KML): WBC ≤ institusjonens øvre normalverdi ULN, blodplater < 450 000/mm<sup>3</sup>TP, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramellulær sykdom.

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

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

**Tabell 9: Langtidseffekt av SPRYCEL i fase III-studien på doseoptimalisering: imatinib resistente eller intolerante kronisk fase KML pasienter<sup>a</sup>**

	Minimum oppfølgingsperiode			
	1 år	2 år	5 år	7 år
<b>Molekylær hovedrespons</b>				
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)
<b>Progresjonsfri overlevelse<sup>b</sup></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)
<b>Totaloverlevelse</b>				
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)

<sup>a</sup> Rapporterte resultater ved anbefalt startdose 100 mg én gang daglig.

<sup>b</sup> Progresjon ble definert som økning i WBC antall, tap av CHR eller MCyR,  $\geq 30$  % 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 10.

**Tabell 10: Effekten av SPRYCEL i fase III-studien på doseoptimalisering: fremskreden fase KML og Ph+ ALL (2-års resultater)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Rapporterte resultater ved anbefalt startdose 100 mg én gang daglig. (se pkt. 4.2).

<sup>b</sup> 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/mm<sup>3</sup>, blodplater ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, benmargsblaster ≤ 5 %, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20 %, og ingen ekstramedullær involvering.

NEL: samme kriterier som for CHR men ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> og < 1000/mm<sup>3</sup>, eller blodplater ≥ 20 000/mm<sup>3</sup> og ≤ 100 000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> 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

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med SPRYCEL i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen med Philadelphiakromosom (BCR-ABL translokasjon)-positiv kronisk myelogen leukemi og Philadelphiakromosom (BCR-ABL translokasjon)-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

## **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<sub>τ</sub>) 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.

#### Distribusjon

I pasienter har dasatinib et stort distribusjonsvolum (2505 l), 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 [<sup>14</sup>C]-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

Eliminasjon skjer hovedsakelig via feces, og for det meste som metabolitter. Etter en oral enkeltdose av [<sup>14</sup>C]-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.

### **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 benmargsforandringer. 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 potensiale 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 induerte embryodød ved doser som tilsvarer 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 morydyret, 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 potensiale 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 skiveepitelcelle 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 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Krysskarmellosenatrium  
Hydroksypropylcellulose  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Titandioksid  
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, 50 mg, 70 mg tabletter, filmdrasjerte

Aluminium/aluminium blisterpakning (kalenderblisterpakning eller perforert endoseblisterpakning).  
Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med et barnesikret polypropylenlokk.

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

Eske som inneholder 60 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterpakninger.

Eske som inneholder én boks med 60 filmdrasjerte tabletter.

### SPRYCEL 80 mg, 100 mg, 140 mg tabletter, filmdrasjerte

Aluminium/aluminium blisterpakning (perforert endoseblisterpakning).  
Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med et barnesikret polypropylenlokk.

Eske som inneholder 30 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. Hvis de filmdrasjerte tablettene ved uhell skulle knuses eller brette, må helsepersonell imidlertid bruke engangshansker for kjemoterapi, for sikker destruksjon 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  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Storbritannia

## **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>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER 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 ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

## **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)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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 DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN 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 ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Ytterkartong:  
Utløpsdato

Tablettglass:  
EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Storbritannia

**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 (tablettglass)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**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  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**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 DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN 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 ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Ytterkartong:  
Utløpsdato

Tablettglass:  
EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Storbritannia

**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 (tablettglass)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**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  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**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 DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN 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 ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Ytterkartong:  
Utløpsdato

Tablettglass:  
EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Storbritannia

**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 (tablettglass)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**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  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**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 DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN 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 ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Ytterkartong:  
Utløpsdato

Tablettglass:  
EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**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  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**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 DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN 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 ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Ytterkartong:  
Utløpsdato

Tablettglass:  
EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**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  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**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 DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN 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 ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Ytterkartong:  
Utløpsdato

Tablettglass:  
EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**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  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**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**



## **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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- 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. 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 leukemiske cellene.

SPRYCEL brukes også til behandling av Philadelphia-kromosom positiv (Ph+) akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) 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 leukemiske cellene.

Kontakt legen din 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).

**Rådfør deg med legen hvis du kan være allergisk.**

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg 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 legen din med tanke på tegn på en slik infeksjon.

Legen din 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**

SPRYCEL anbefales ikke til pasienter under 18 år. Det er begrenset erfaring med bruk av SPRYCEL til denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og SPRYCEL**

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

SPRYCEL håndteres hovedsakelig av leveren. Visse medisiner kan påvirke effekten av eller bli påvirket 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**
- deksametason – et **kortisonpreparat**
- 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.**

**Rådfør deg 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 din.**

**SPRYCEL skal ikke brukes under graviditet** med mindre det er strengt nødvendig. Legen din 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 din 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. Det er ikke kjent om SPRYCEL kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **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 din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. SPRYCEL forskrives til voksne.

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

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

**Ta tablettene til samme tid hver dag.**

Avhengig av hvor godt behandlingen virker på deg, kan legen din 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**

Tablettene svelges hele. **Ikke knus dem.** De 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 din ber deg stoppe. Forsikre deg om at du tar SPRYCEL så lenge som det er forskrevet.

#### **Dersom du tar for mye av SPRYCEL**

Kontakt legen din **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 må ikke ta en dobbelt 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 svakhet
- 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 legen din 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, følelse av uvelhet (kvalme, oppkast)
- **Hud, hår, øye, generelt:** hudutslett, feber, hevelser rundt ansiktet, hender og føtter, hodepine, kronisk tretthet eller svakhetsfølelse, blødning
- **Smerter:** muskelsmerter, 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, 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 underhudsfett, 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)

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

- **Hjerte og lunger:** forstørrelse av hjertets høyre ventrikkel, 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 fordøyelseskanaalen, forstoppelse, anal fistel (en unormal åpning fra endetarmen til huden rundt endetarmen), nedsatt nyrefunksjon, sukkersyke
- **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, nervelammelse i ansiktet, demens

Andre meldte bivirkninger (hyppighet ikke kjent) er:

- 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

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

### **Melding av bivirkninger**

**Kontakt lege eller apotek** dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den 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 “Hva du må vite før du bruker SPRYCEL”), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat
- *Filmdrasjering:* hypromellose, titandioksid, 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 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 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  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Storbritannia

#### **Tilvirker**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen

#### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 1030

**Norge**

Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00



**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**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>.  
Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.