

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SPRYCEL 20 mg filmdragerade tabletter
SPRYCEL 50 mg filmdragerade tabletter
SPRYCEL 70 mg filmdragerade tabletter
SPRYCEL 80 mg filmdragerade tabletter
SPRYCEL 100 mg filmdragerade tabletter
SPRYCEL 140 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

SPRYCEL 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 27 mg laktosmonohydrat.

SPRYCEL 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 67,5 mg laktosmonohydrat.

SPRYCEL 70 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 70 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 94,5 mg laktosmonohydrat.

SPRYCEL 80 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 108 mg laktosmonohydrat.

SPRYCEL 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 135,0 mg laktosmonohydrat.

SPRYCEL 140 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 140 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 189 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

SPRYCEL 20 mg filmdragerade tabletter

Vit till benvit, bikonvex, rund filmdragerad tablett med "BMS" präglat på den ena sidan och "527" på den andra sidan.

SPRYCEL 50 mg filmdragerade tabletter

Vit till benvit, bikonvex, oval filmdragerad tablett med "BMS" präglat på den ena sidan och "528" på den andra sidan.

SPRYCEL 70 mg filmdragerade tabletter

Vit till benvit, bikonvex, rund filmdragerad tablett med "BMS" präglat på den ena sidan och "524" på den andra sidan.

SPRYCEL 80 mg filmdragerade tabletter

Vit till benvit, bikonvex, triangulär filmdragerad tablett med "BMS 80" präglat på den ena sidan och "855" på den andra sidan.

SPRYCEL 100 mg filmdragerade tabletter

Vit till benvit, bikonvex, oval filmdragerad tablett med "BMS 100" präglat på den ena sidan och "852" på den andra sidan.

SPRYCEL 140 mg filmdragerade tabletter

Vit till benvit, bikonvex, rund filmdragerad tablett med "BMS 140" präglat på den ena sidan och "857" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SPRYCEL är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- nydiagnostiserad Philadelphiakromosompositiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas
- KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat
- Ph+ akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas av en läkare med erfarenhet av att diagnosticera och behandla patienter med leukemi.

Dosering

Den rekommenderade startdosen för KML i kronisk fas är 100 mg dasatinib en gång dagligen.

Den rekommenderade startdosen för KML i accelererad fas, myeloid eller lymfoid blastkris (avancerad fas) eller Ph+ ALL är 140 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid

I kliniska studier fortsatte behandlingen med SPRYCEL till sjukdomsprogression eller till dess den inte längre tolererades av patienten. Effekten av att stoppa behandlingen, för långsiktigt sjukdomsutfall, efter det att ett cytogenetiskt eller molekylärt svar [inklusive fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR), betydande molekylärt svar (MMR) och MR4.5] uppnåtts har inte undersökts.

För att erhålla den rekommenderade dosen finns SPRYCEL tillgänglig som 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg och 140 mg filmdragerade tabletter. Dosökning eller dosminskning rekommenderas enligt patientens respons och tolerabilitet.

Doshöjning

I kliniska studier på vuxna patienter med KML och Ph+ ALL tilläts doshöjning till 140 mg en gång dagligen (kronisk fas av KML) eller 180 mg en gång dagligen (avancerad fas av KML eller Ph+ ALL) hos patienter som inte uppnådde ett hematologiskt eller cytogenetiskt svar med den rekommenderade startdosen.

Dosjustering vid biverkningar

Myelosuppression

I kliniska studier hanterades myelosuppression genom behandlingsuppehåll, dosreduktion eller att behandlingen med studieläkemedlet avslutades. Transfusioner med trombocyter och röda blodkroppar gjordes när det ansågs lämpligt. Behandling med hematopoetisk tillväxtfaktor har använts hos patienter med kvarstående myelosuppression.

Riktlinjer för dosjustering summeras i tabell 1.

Tabell 1: Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni

<p>KML i kronisk fas (startdos 100 mg en gång dagligen)</p>	<p>ANC-värde $< 0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Sätt ut behandlingen till dess ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Återuppta behandlingen med den ursprungliga startdosen. 3 Om trombocyter $< 25 \times 10^9/l$ och/eller recidiv av ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ i > 7 dagar, upprepa steg 1 och återuppta behandlingen med en minskad dos på 80 mg en gång dagligen vid andra tillfället. Vid tredje tillfället minska dosen ytterligare till 50 mg en gång dagligen (för nydiagnostiserade patienter) eller avbryt behandlingen (för patienter med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib).
<p>KML i accelererad fas och blastkris, samt Ph+ ALL (startdos 140 mg en gång dagligen)</p>	<p>ANC-värde $< 0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 10 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Kontrollera om cytopeni är relaterad till leukemin (benmärgsaspiration eller biopsi). 2 Om cytopeni inte är leukemirelaterad, sätt ut behandlingen till dess ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ och trombocyterna $\geq 20 \times 10^9/l$ och återuppta behandlingen med den ursprungliga startdosen. 3 Vid recidiv av cytopeni, upprepa steg 1 och fortsätt behandlingen med en minskad dos på 100 mg en gång dagligen (andra tillfället) eller 80 mg en gång dagligen (tredje tillfället). 4 Om cytopeni är relaterad till leukemin, överväg doshöjning till 180 mg en gång dagligen.

ANC: absolute neutrophil count (absolut antal neutrofiler)

Icke-hematologiska biverkningar

Om en måttlig, grad 2, icke-hematologisk biverkning utvecklas med dasatinib, ska behandlingen avbrytas till dess biverkningen avklingat eller återgått till ursprungsvärdet. Behandlingen bör återupptas med samma dos om detta är första gången biverkningen inträffar eller med reducerad dos om biverkningen förekommit tidigare. Om en svår, grad 3 eller 4, icke-hematologisk biverkning utvecklas med dasatinib måste behandlingen sättas ut till dess biverkningen avklingat. Därefter kan behandlingen, om lämpligt, återupptas med en minskad dos beroende på biverkningens initiala svårighetsgrad. För patienter med KML i kronisk fas som fått 100 mg en gång dagligen rekommenderas en dosminskning till 80 mg en gång dagligen med ytterligare minskning från 80 mg en gång dagligen till 50 mg en gång dagligen vid behov. För patienter med KML i avancerad fas eller Ph+ ALL som fått 140 mg en gång dagligen rekommenderas dosminskning till 100 mg en gång

dagligen med ytterligare minskning från 100 mg en gång dagligen till 50 mg en gång dagligen vid behov.

Pleuraugjutning

Om pleuraugjutning diagnostiserats, bör behandling med dasatinib avbrytas tills patienten är symptomfri eller har återgått till ursprungsstatus. Om tillståndet inte förbättras inom ungefär en vecka, bör behandling med diuretika eller kortikosteroider eller båda samtidigt övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter normalisering efter första episoden, bör återintroduktion av dasatinib på samma dosnivå övervägas. Efter normalisering efter påföljande episoder, bör dasatinib återintroduceras på en lägre dosnivå. Efter normalisering efter en svår (grad 3 eller 4) episod, kan behandlingen, om lämpligt, återupptas på en lägre dosnivå beroende på biverkningens initiala svårighetsgrad.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för SPRYCEL för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Äldre

Inga kliniskt relevanta åldersrelaterade farmakokinetiska skillnader har setts hos dessa patienter. Inga specifika dosrekommendationer är nödvändiga till äldre.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion kan använda den rekommenderade startdosen. SPRYCEL ska dock användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska studier har genomförts med SPRYCEL hos patienter med nedsatt njurfunktion (studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas exkluderade patienter med serumkreatininkoncentration > 3 gånger det övre normal-gränsvärdet, och studier på patienter med KML i kronisk fas med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling exkluderade patienter med serumkreatininkoncentrationer > 1,5 gånger det övre normal-gränsvärdet). Eftersom njurclearance av dasatinib och dess metaboliter är < 4% förväntas ingen minskning av totalclearance hos patienter med njurinsufficiens.

Administreringssätt

SPRYCEL måste administreras oralt.

För att minimera risken för hudexponering får de filmdragerade tablettorna inte krossas eller brytas, de måste sväljas hela. SPRYCEL kan tas med eller utan föda och ska genomgående tas antingen på morgonen eller på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kliniskt relevanta interaktioner

Dasatinib är substrat för och hämmare av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Det kan därför möjligen interagera med andra samtidigt administrerade läkemedel som primärt metaboliseras av eller modulerar aktiviteten hos CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och andra läkemedel eller substanser som kraftigt hämmar CYP3A4 (t. ex. ketokonazol, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin, grapefruktjuice) kan öka exponeringen för dasatinib. Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare rekommenderas därför inte till patienter som får dasatinib (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och läkemedel som inducerar CYP3A4 (t. ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturläkemedel innehållande *Hypericum perforatum* (även känd som johannesört)) kan kraftigt minska exponeringen för dasatinib och därigenom öka risken för terapivikt. Till patienter som får dasatinib bör därför alternativa samtidiga läkemedel med mindre potential för induktion av CYP3A4 väljas (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och ett CYP3A4-substrat kan öka exponeringen för CYP3A4-substratet. Försiktighet bör därför iaktas när dasatinib administreras samtidigt med CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt intervall, som t. ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dasatinib och en histamin-2(H₂)-antagonist (t. ex. famotidin), protonpumpshämmare (t. ex. omeprazol) eller aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid kan minska exponeringen för dasatinib. H₂-antagonister och protonpumpshämmare rekommenderas därför inte och medel innehållande aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid bör ges minst 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av dasatinib (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Baserat på resultaten från en farmakokinetisk studie med enkeldos kan patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion använda den rekommenderade startdosen (se avsnitt 4.2 och 5.2). På grund av studiens begränsningar rekommenderas försiktighet vid administrering av dasatinib till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Viktiga biverkningar

Myelosuppression

Behandling med dasatinib är förknippad med anemi, neutropeni och trombocytopeni. Dessa biverkningar inträffar tidigare och mer frekvent hos patienter med KML i avancerad fas eller med Ph⁺ ALL än hos patienter med KML i kronisk fas. För patienter med KML i avancerad fas eller med Ph⁺ All ska fullständig blodbild tas en gång i veckan under de första 2 månaderna, därefter en gång i månaden eller på kliniska indikationer. För patienter med KML i kronisk fas ska fullständig blodbild tas varannan vecka under 12 veckor, därefter var tredje månad eller när kliniskt indicerat. Myelosuppressionen är i allmänhet reversibel och hanteras vanligtvis genom att tillfälligt avbryta behandlingen med dasatinib eller minska dosen (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Blödning

Hos patienter med KML i kronisk fas (n=548), hade 5 patienter (1%) som behandlats med dasatinib blödningar av grad 3 eller 4. I kliniska studier på patienter med KML i avancerad fas som fick den rekommenderade dosen av SPRYCEL (n=304), inträffade svår blödning i det centrala nervsystemet (CNS) hos 1% av patienterna. Ett fall hade dödlig utgång och var förknippat med Common Toxicity Criteria (CTC) grad 4 trombocytopeni. Gastrointestinal blödning av grad 3 eller 4 inträffade hos 6% av patienterna med KML i avancerad fas och krävde vanligtvis avbrytande av behandlingen och transfusioner. Andra blödningar av grad 3 eller 4 inträffade hos 2% av patienterna med KML i avancerad fas. De flesta blödningsrelaterade biverkningar hos dessa patienter var förknippade med trombocytopeni av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.8). Dessutom indikerar trombocytanalyser *in vitro* och *in vivo* att påverkan på trombocytaktiveringen är reversibel vid behandling med SPRYCEL.

Försiktighet bör iaktas om patienter måste ta läkemedel som hämmar trombocytfunktionen eller antikoagulantia.

Vätskeretention

Dasatinib är förknippat med vätskeretention. I fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, rapporterades vätskeretention av grad 3 eller 4 hos 13 patienter (5%) i den dasatinib-behandlade gruppen och hos 2 patienter (1%) i den imatinib-behandlade gruppen efter minst 60 månaders uppföljning (se avsnitt 4.8). Hos alla SPRYCEL-behandlade patienter med KML i kronisk fas inträffade svår vätskeretention hos 32 patienter (6%) som fick rekommenderad dos av SPRYCEL (n=548). I kliniska studier på patienter med KML i avancerad fas, som fick rekommenderad dos av SPRYCEL (n=304), rapporterades vätskeretention av grad 3 eller 4 hos 8% av

patienterna, vilket inkluderade pleurautgjutning och perikardiell utgjutning av grad 3 eller 4 hos 7% respektive 1% av patienterna. Hos dessa patienter rapporterades lungödem respektive pulmonell arteriell hypertension (PAH) av grad 3 eller 4 hos 1% av patienterna..

Patienter som utvecklar symtom som tyder på pleurautgjutning, som t. ex. dyspné eller torrhosta bör utvärderas med lungröntgen. Pleurautgjutning av grad 3 eller 4 kan kräva thorakocentes och syrgasbehandling. Vätskeretentionsbiverkningar hanterades på sedvanligt sätt med understödjande vårdinsatser som inkluderade diuretika eller kortvariga steroidkurer (se avsnitt 4.2 och 4.8). Patienter som är 65 år eller äldre får oftare biverkningar som pleurautgjutning, dyspné, hosta, perikardiell utgjutning och hjärtsvikt än yngre patienter och ska därför monitoreras noggrant.

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

PAH (prekapillär pulmonell arteriell hypertension konfirmerad genom högersidig hjärkateterisering) har rapporterats som en biverkan vid dasatinib-behandling (se avsnitt 4.8). PAH rapporterades i dessa fall efter initiering av dasatinib-behandling men även efter mer än ett års behandling.

Patienter bör utvärderas för tecken och symtom på underliggande kardiopulmonell sjukdom före initiering av dasatinib-behandling. Ekokardiografi ska göras när behandling inleds hos alla patienter som har symtom på hjärtsjukdom och övervägas hos patienter med riskfaktorer för hjärt- eller lungsjukdom. Patienter som utvecklar dyspné och trötthet efter initiering av behandling bör utvärderas för vanliga etiologier inkluderande pleurautgjutning, lungödem, anemi eller lunginfiltration. Enligt rekommendationerna för hur icke-hematologiska biverkningar ska hanteras (se avsnitt 4.2) bör dosen reduceras eller behandlingen avbrytas under utvärderingen. Om ingen orsak hittas, eller om ingen förbättring sker efter dosreduktion eller behandlingsavbrott, bör PAH övervägas. Diagnos ställs enligt normal klinisk praxis. Om PAH konfirmeras ska dasatinib-behandlingen avslutas för gott. Uppföljning bör ske enligt normal klinisk praxis. Förbättringar i hemodynamiska och kliniska parametrar har observerats för dasatinib-behandlade patienter med PAH efter avslutad dasatinib-behandling.

QT-förlängning

In vitro-data tyder på att dasatinib möjligen kan förlänga den kardiella ventrikulära repolariseringen (QT-intervallet) (se avsnitt 5.3). Hos 258 dasatinib-behandlade patienter och 258 imatinib-behandlade patienter med minst 60 månaders uppföljning i fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, rapporterades QTc-förlängning hos 1 patient (< 1%) i varje grupp som biverkning. Medianförändringen i QTcF från ursprungsvärdet var 3,0 msek hos dasatinib-behandlade patienter jämfört med 8,2 msek hos imatinib-behandlade patienter. Hos en patient (< 1%) i varje grupp var QTcF > 500 msek. Hos 865 patienter med leukemi som behandlats med dasatinib i kliniska fas II-studier var de genomsnittliga förändringarna från utgångsvärdet för QTc-intervallet enligt Fridericia metod (QTcF) 4 - 6 msek; de övre 95%-iga konfidensintervallerna för alla genomsnittliga förändringar från utgångsvärdet var < 7 msek (se avsnitt 4.8).

Av de 2 182 patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling som erhöll dasatinib i kliniska studier rapporterades QTc-förlängning som en biverkning för 15 (1%) patienter. Hos tjugo av dessa patienter (1%) var QTcF > 500 msek.

Dasatinib bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla ett förlängt QTc-intervall. Till denna kategori hör patienter med hypokalemi eller hypomagnesemi, patienter med kongenital QT-förlängning, patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som leder till QT-förlängning och patienter som behandlas med kumulativt höga doser av antracyclin. Hypokalemi eller hypomagnesemi bör korrigeras innan dasatinib administreras.

Hjärtbiverkningar

I en randomiserad klinisk studie, som inkluderade patienter med tidigare hjärtsjukdom, studerades dasatinib hos 519 patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas. Hos patienter som tagit dasatinib rapporterades hjärtbiverkningarna hjärtsvikt/hjärdysfunktion, perikardiell utgjutning, arrytmier, palpitationer, QT-intervallförlängning samt myokardinfarkt (inklusive fatal). Hjärtbiverkningar var mer frekventa hos patienter med riskfaktorer eller tidigare hjärtsjukdom. Patienter med riskfaktorer (t. ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes) eller tidigare hjärtsjukdom (t. ex. tidigare perkutan koronarintervention, dokumenterad kransartärsjukdom) bör noggrant monitoreras med avseende på

kliniska tecken eller symtom som tyder på hjärtdysfunktion så som bröstsmärtor, andfäddhet och diafores.

Om dessa kliniska tecken eller symtom utvecklas, rekommenderas läkaren att avbryta administreringen av dasatinib. Efter normalisering bör en funktionell bedömning utföras innan dasatinib-behandling återupptas. Dasatinib-behandling kan återupptas på ursprunglig dosnivå vid milda/måttliga biverkningar (\leq grad 2) och på en lägre dosnivå vid svåra biverkningar (\geq grad 3) (se avsnitt 4.2). Patienter som fortsätter med behandling bör monitoreras periodiskt.

Patienter med okontrollerad eller betydande kardiovaskulär sjukdom var inte inkluderade i de kliniska studierna.

Hepatit B-reakivering

Hos kroniska bärare av hepatit B virus har reaktivering av hepatit B förekommit efter att dessa patienter fått BCR-ABL tyrosinkinashämmare. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med SPRYCEL påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testats positivt för hepatit B-serologi (inräknat dem med aktiv sjukdom) och vid patienter som testats positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med SPRYCEL ska följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

Laktos

I en daglig dos på 100 mg innehåller detta läkemedel 135 mg laktosmonohydrat och i en daglig dos på 140 mg ingår 189 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av dasatinib

In vitro-studier tyder på att dasatinib är ett CYP3A4-substrat. Samtidig användning av dasatinib och läkemedel eller substanser som kraftigt hämmar CYP3A4 (t. ex. ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin och grapefruktjuice) kan öka exponeringen för dasatinib. Systemisk administrering av en potent CYP3A4-hämmare rekommenderas därför inte till patienter som får dasatinib.

Vid kliniskt relevanta koncentrationer var bindningen av dasatinib till plasmaproteiner cirka 96%, baserat på resultat från försök *in vitro*. Inga studier har gjorts för att utvärdera interaktioner mellan dasatinib och andra proteinbundna läkemedel. Möjligheten till förskjutning och dess kliniska relevans är okänd.

Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationen av dasatinib

När dasatinib gavs efter 8 dagars daglig kvällsadministrering av 600 mg rifampicin, en potent CYP3A4-inducerare, minskade dasatinibs AUC med 82%. Andra läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet (t. ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och naturläkemedel innehållande *Hypericum perforatum* (även känd som johannesört)) kan också öka metabolismen och minska koncentrationerna av dasatinib i plasma. Samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare och dasatinib rekommenderas därför inte. För patienter hos vilka rifampicin eller andra CYP3A4-inducerare är indicerade bör alternativa läkemedel med mindre potential för enzyminduktion användas.

Histamin-2-antagonister och protonpumpshämmare

Långvarig suppression av magsaftsutsöndring genom H₂-antagonister eller protonpumpshämmare (t. ex. famotidin och omeprazol) minskar sannolikt exponeringen för dasatinib. Administrering av famotidin 10 timmar före en enkeldos av SPRYCEL minskade exponeringen för dasatinib med 61% i

en enkeldosstudie med friska försökspersoner. I en studie med 14 friska frivilliga, där en 100 mg-dos av SPRYCEL administrerades 22 timmar efter 4 dagars behandling med 40 mg omeprazol (steady state), minskade AUC för dasatinib med 43% och C_{max} med 42%. Användning av antacida bör därför övervägas i stället för H_2 -antagonister eller protonpumpshämmare hos patienter som får SPRYCEL (se avsnitt 4.4).

Antacida

Icke-kliniska data visar att dasatinibs löslighet är pH-beroende. Samtidig användning av aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxidantacida och SPRYCEL minskade AUC för en enkeldos SPRYCEL med 55% och C_{max} med 58% hos friska försökspersoner. Inga relevanta förändringar i koncentration av eller exponering för dasatinib kunde emellertid iaktas när antacida administrerades 2 timmar före en enkeldos av SPRYCEL. Antacida bör sålunda administreras minst 2 timmar före eller 2 timmar efter administrering av SPRYCEL (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser, vars plasmakoncentrationer kan förändras av dasatinib

Samtidig användning av dasatinib och ett CYP3A4-substrat kan öka exponeringen för CYP3A4-substratet. I en studie med friska försökspersoner ökade en enkeldos på 100 mg dasatinib AUC och C_{max} för simvastatin, ett känt CYP3A4-substrat, med 20 respektive 37%. Det kan inte uteslutas att effekten blir större efter upprepade doser av dasatinib. Därför bör CYP3A4-substrat med ett känt smalt terapeutiskt intervall (som t. ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]) administreras med försiktighet till personer som får dasatinib (se avsnitt 4.4).

In vitro-data tyder på en potentiell risk för interaktion med CYP2C8-substrat såsom glitazoner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetoder för män och kvinnor

Både sexuellt aktiva män och fertila kvinnor skall använda effektiva preventivmetoder under behandling.

Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa misstänks dasatinib orsaka kongenitala missbildningar, såsom skador på neuralröret, och skadliga farmakologiska effekter på fostret när det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

SPRYCEL skall användas under graviditet endast då kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med dasatinib. Om SPRYCEL används under graviditet måste patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Data om utsöndring av dasatinib i modersmjölk hos människa eller djur är otillräckliga/begränsade. Fysikalisk-kemiska och tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data för dasatinib tyder på utsöndring i modersmjölk och en risk för barn som ammas kan inte uteslutas. Amning bör upphöra under behandling med SPRYCEL.

Fertilitet

Effekten av dasatinib på sperma är okänd (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

SPRYCEL har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om möjliga biverkningar, som t. ex. yrsel eller dimsyn under behandling med dasatinib. Försiktighet bör därför rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattad säkerhetsprofil

Data som redovisas nedan avspeglar exponeringen för SPRYCEL hos 2 712 patienter i kliniska studier, inkluderande 324 patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas och 2 388 patienter med imatinib-resistent eller intolerant KML eller Ph+ ALL. För de 2 712 SPRYCEL-behandlade patienterna var behandlingens medianduration 19,2 månader (intervall 0-93,2 månader).

I fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas med minst 5 års uppföljning var behandlingens medianduration ungefär 60 månader med både SPRYCEL (intervall 0,03-72,7) och med imatinib (intervall 0,3-74,6 månader). Behandlingens medianduration för 1 618 patienter, alla med KML i kronisk fas, var 29 månader (intervall 0-92,9 månader). För 1 094 patienter med KML i avancerad fas eller med Ph+ ALL var behandlingens medianduration för patienter 6,2 månader (intervall 0-9,32 månader).

Av de 2 712 patienter som behandlats var 18% \geq 65 år och 5% \geq 75 år.

Majoriteten av de patienter som behandlats med SPRYCEL upplevde biverkningar vid något tillfälle. I den totala populationen av 2 712 SPRYCEL-behandlade patienter upplevde 520 (19%) biverkningar som ledde till behandlingsavbrott. De flesta biverkningarna var milda till måttliga.

I fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas och med minst 12 månaders uppföljning avbröts behandlingen på grund av biverkningar hos 5% av de SPRYCEL-behandlade patienterna och hos 4% av de imatinib-behandlade patienterna. Efter minst 60 månaders uppföljning var de kumulativa frekvenserna för behandlingsavbrott 14% respektive 7%. Bland de 1 618 dasatinib-behandlade patienterna med KML i kronisk fas rapporterades biverkningar som ledde till behandlingsavbrott hos 329 patienter (20,3%), och bland de 1 094 dasatinib-behandlade patienterna med KML i avancerad fas rapporterades biverkningar som ledde till behandlingsavbrott hos 191 patienter (17,5%).

Majoriteten av imatinibintoleranta patienter med KML i kronisk fas tolererade behandling med SPRYCEL. I kliniska studier med 24 månaders uppföljning på patienter med KML i kronisk fas utvecklade 10 av 215 imatinibresistenta patienter samma icke-hematologiska toxicitetsgrad, 3 eller 4, med SPRYCEL som vid tidigare behandling med imatinib. Genom dosreduktion kunde 8 av dessa 10 patienter fortsätta behandlingen med SPRYCEL.

Baserat på minst 12 månaders uppföljning var de oftast rapporterade biverkningarna hos SPRYCEL-behandlade patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas vätskeretention (inklusive pleurautgjutning) (19%), diarré (17%), huvudvärk (12%), utslag (11%), muskuloskeletal smärta (11%), illamående (8%), trötthet (8%), myalgi (6%), kräkningar (5%) och muskelinflammation (4%). Efter minst 60 månaders uppföljning hade de kumulativa frekvenserna för utslag (14%), muskuloskeletal smärta (14%), huvudvärk (13%), trötthet (11%), illamående (10%), myalgi (7%), kräkningar (5%) och muskelinflammation eller kramp (5%) ökat med 3%. De kumulativa frekvenserna för vätskeretention och diarré var 39% respektive 22%. De oftast rapporterade biverkningarna hos SPRYCEL-behandlade patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling var vätskeretention (inklusive pleurautgjutning), diarré, huvudvärk, illamående, hudutslag, dyspné, blödning, trötthet, muskuloskeletal smärta, infektion, kräkning, hosta, buksmärta och feber. Läkemedelsrelaterad febril neutropeni rapporterades hos 5% av de SPRYCEL-behandlade patienterna med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling.

I kliniska studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling, rekommenderades att behandling med imatinib upphörde minst 7 dagar innan behandling med SPRYCEL påbörjades.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, med undantag för laboratorieavvikelser, rapporterades hos patienter som deltog i kliniska studier med SPRYCEL samt efter att SPRYCEL introducerades på marknaden (tabell 2). Dessa biverkningar presenteras efter organsystemklass och frekvens. Frekvensen definieras som:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).
Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Tabulerad sammanfattning av biverkningar

Infektioner och infestationer	
<i>Mycket vanliga</i>	infektion (inklusive bakteriell, viral, svamp och icke-specificerad)
<i>Vanliga</i>	lunginflammation (inklusive bakteriell, viral och svamporsakad), infektion/inflammation i övre luftvägarna, herpesvirusinfektion, enterokolit, sepsis (inklusive sällsynta fall med dödlig utgång)
<i>Ingen känd frekvens</i>	hepatit B-reakivering
Blodet och lymfsystemet	
<i>Mycket vanliga</i>	myelosuppression (inklusive anemi, neutropeni och trombocytopeni)
<i>Vanliga</i>	febril neutropeni
<i>Mindre vanliga</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sällsynta</i>	pure red cell aplasia
Immunsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	överkänslighet (inklusive erythema nodosum)
Endokrina systemet	
<i>Mindre vanliga</i>	hypotyreos
<i>Sällsynta</i>	hypertyreos, tyreoidit
Metabolism och nutrition	
<i>Vanliga</i>	aptitstörningar ^a , hyperurikemi
<i>Mindre vanliga</i>	tumörlyssyndrom, dehydrering, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi
<i>Sällsynta</i>	diabetes mellitus
Psykiska störningar	
<i>Vanliga</i>	depression, sömnlöshet
<i>Mindre vanliga</i>	ångest, förvirring, labil affekt, minskad libido
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Mycket vanliga</i>	huvudvärk
<i>Vanliga</i>	neuropati (inklusive perifer neuropati), yrsel, smakförändring, somnolens
<i>Mindre vanliga</i>	CNS-blödning ^{*b} , synkope, tremor, amnesi, balansrubbing
<i>Sällsynta</i>	cerebrovaskulär insult, transitorisk ischemisk attack, krampanfall, optikusneurit, paralys av 7:e kranialnerven, demens, ataxi
Ögon	
<i>Vanliga</i>	synrubbingar (inklusive synstörning, dimsyn och nedsatt synskärpa), torrögghet
<i>Mindre vanliga</i>	synnedsättning, konjunktivit, fotofobi, ökat tårflöde
Öron och balansorgan	
<i>Vanliga</i>	tinnitus
<i>Mindre vanliga</i>	hörselnedsättning, vertigo
Hjärtat	
<i>Vanliga</i>	hjärtsvikt/hjärt dysfunktion ^{*c} , perikardiell utgjutning*, arytm (inklusive takykardi), hjärtklappning
<i>Mindre vanliga</i>	myokardinfarkt (ibland med dödlig utgång)*, EKG QT-förlängning*, perikardit, ventrikulär arytm (inklusive ventrikulär takykardi) angina pectoris, kardiomegali, EKG onormal T-våg, förhöjt troponin
<i>Sällsynta</i>	lunghjärta, myokardit, akut koronarsyndrom, hjärtstillestånd, EKG PQ-förlängning, kranskärslsjukdom, pleuroperikardit
<i>Ingen känd frekvens</i>	förmaksflimmer/förmaksfladder
Blodkärl	
<i>Mycket vanliga</i>	blödning ^{*d}
<i>Vanliga</i>	hypertoni, blodvallning

<i>Mindre vanliga</i>	hypotoni, tromboflebit
<i>Sällsynta</i>	djup ventrombos, emboli, livedo reticularis
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Mycket vanliga</i>	pleurautgjutning*, dyspné
<i>Vanliga</i>	lungödem*, pulmonell hypertoni*, lunginfiltration, pneumonit, hosta
<i>Mindre vanliga</i>	pulmonell arteriell hypertension (PAH), bronkialspasm, astma
<i>Sällsynta</i>	lungemboli, ARDS
<i>Ingen känd frekvens</i>	interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga</i>	diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
<i>Vanliga</i>	gastrointestinal blödning*, kolit (inklusive neutropen kolit), gastrit, slemhinneinflammation (inklusive mukosit/stomatit), dyspepsi, utspänd buk, förstoppning, mjukvävnadssjukdom i munnen
<i>Mindre vanliga</i>	pankreatit (inklusive akut pankreatit), sår i övre magtarmkanalen, esofagit, ascites*, anal fissur, dysfagi, gastroesofageal refluxsjukdom
<i>Sällsynta</i>	proteinförlostande gastroenteropati, ileus, analfistel
<i>Ingen känd frekvens</i>	dödlig gastrointestinal blödning*
Lever och gallvägar	
<i>Mindre vanliga</i>	hepatit, kolekystit, kolestas
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mycket vanliga</i>	hudutslag ^e
<i>Vanliga</i>	alopeci, dermatit (inklusive eksem), pruritus, akne, torr hud, urticaria, hyperhidros
<i>Mindre vanliga</i>	neutrofil dermatos, fotosensibiliseringsreaktion, pigmentrubbning, pannikulit, hudsår, bullösa sjukdomar, nagelsjukdomar, palmo-plantar erytrodysestesisyndrom, hårrubbingar
<i>Sällsynta</i>	leukocytoklastisk vaskulit, hudfibros
<i>Ingen känd frekvens</i>	Stevens-Johnsons syndrom ^f
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Mycket vanliga</i>	muskuloskeletalt smärta
<i>Vanliga</i>	artralgi, myalgi, muskelsvaghet, muskuloskeletal stelhet, muskelkramp
<i>Mindre vanliga</i>	rabdomyolys, osteonekros, muskelinflammation, tendonit, artrit
Njurar och urinvägar	
<i>Mindre vanliga</i>	nedsatt njurfunktion (inklusive njursvikt), täta urinträngningar, proteinuri
<i>Ingen känd frekvens</i>	nefrotiskt syndrom
Graviditet, puerperium och perinatal	
<i>Sällsynta</i>	abort
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Mindre vanliga</i>	gynekomasti, menstruationsrubbningar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
<i>Mycket vanliga</i>	perifert ödem ^g , trötthet, feber, ansiktsödem ^h
<i>Vanliga</i>	asteni, smärta, bröstsmärta, generaliserat ödem ^{*i} , frossbrytningar
<i>Mindre vanliga</i>	sjukdomskänsla, andra ytliga ödem ^l
<i>Sällsynta</i>	gångstörning
Undersökningar	
<i>Vanliga</i>	viktminskning, viktökning
<i>Mindre vanliga</i>	ökning av kreatinfosfokinas i blod, ökning av gamma-GT
Skador och förgiftnings och behandlingskomplikationer	
<i>Vanliga</i>	Kontusion

^a Inkluderar minskad aptit, tidig mättnad och ökad aptit.

- ^b Inkluderar blödning i centrala nervsystemet, cerebralt hematoma, cerebral blödning, extraduralt hematoma, intrakraniell blödning, hemorragisk stroke, subaraknoidal blödning, subduralt hematoma och subdural blödning.
 - ^c Inkluderar ökad utsöndring av natriuretisk peptid av typ B (BNP), ventrikulär dysfunktion, vänstersidig ventrikulär dysfunktion, högersidig ventrikulär dysfunktion, hjärtsvikt, akut hjärtsvikt, kronisk hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsatt ejektionsfraktion och ventrikulär svikt, vänstersidig ventrikulär svikt, högersidig ventrikulär svikt och ventrikulär hyperkinesi.
 - ^d Exkluderar gastrointestinal blödning och CNS-blödning: Dessa biverkningar är rapporterade under magtarmkanalens organklass respektive centrala och perifera nervsystemets organklass.
 - ^e Inkluderar läkemedelsutslag, erytem, erythema multiforme, erytros, exfoliativa utslag, generaliserat erytem, genitala utslag, värmeutslag, milia, miliaria, pustulös psoriasis, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulära utslag, kliande utslag, pustulära utslag, vesikulära utslag, hudexfoliering, hudirritation, toxiska utslag, vesikulär urtikaria och vaskulitutslag.
 - ^f Efter marknadsföringen har enskilda fall av Stevens-Johnsons syndrom rapporterats. Det kunde inte fastställas om dessa mukokutana biverkningar var direkt relaterade till SPRYCEL eller samtidigt läkemedel.
 - ^g Gravitationsödem, lokalt ödem och perifert ödem.
 - ^h Konjunktivalt ödem, ögonödem, ögonsvullnad, ögonlocksödem, ansiktsödem, läppödem, makulärt ödem, munödem, orbitalt ödem, periorbitalt ödem och ansiktssvullnad.
 - ⁱ Övervätskning, vätskeretention, gastrointestinalt ödem, generaliserat ödem, ödem, ödem på grund av hjärtsjukdom, perinefritisk utgjutning, sekundärt ödem och visceral ödem.
 - ^j Genital svullnad, ödem på incisionstället, genitalödem, penilt ödem, penil svullnad, skrotumödem, hudsvullnad, testikelödem och vulvovaginal svullnad.
- * För ytterligare detaljer, se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar".

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myelosuppression

Behandling med SPRYCEL är förknippad med anemi, neutropeni och trombocytopeni. Dessa biverkningar uppträder tidigare och oftare hos patienter med KML i framskriden fas eller Ph+ ALL än hos patienter med KML i kronisk fas (se avsnitt 4.4).

Blödning

Olika typer av läkemedelsrelaterade blödningsbiverkningar, från petekier och epistaxis till gastrointestinal blödning och CNS-blödning av grad 3 eller 4, rapporterades hos patienter som tog SPRYCEL (se avsnitt 4.4).

Vätskeretention

Diverse biverkningar, som t. ex. pleurautgjutning, ascites, lungödem och perikardiell utgjutning med eller utan ytligt ödem kan kollektivt beskrivas som "vätskeretention". I studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, rapporterades dasatinib-relaterade vätskeretentionsbiverkningar inklusive pleurautgjutning (28%), ytligt ödem (14%), pulmonell hypertoni (5%), generaliserat ödem (4%) och perikardiell utgjutning (4%) efter minst 60 månaders uppföljning. Kongestiv hjärtsvikt/hjärt-dysfunktion och lungödem rapporterades hos < 2% av patienterna.

Den kumulativa frekvensen av dasatinib-relaterad pleurautgjutning (alla grader) över tid var 10% vid 12 månader, 14% vid 24 månader, 19% vid 36 månader, 24% vid 48 månader och 28% vid 60 månader. Sammanlagt 46 dasatinib-behandlade patienter hade återkommande pleurautgjutningar. Sjutton patienter hade 2 separata biverkningar, 6 hade 3 biverkningar, 18 hade 4-8 biverkningar och 5 hade > 8 plurautgjutningar.

Mediantiden till den första dasatinib-relaterade pleurautgjutningen av grad 1 eller 2 var 114 veckor (intervall 4-299 veckor). Mindre än 10% av patienterna med pleurautgjutning hade svår (grad 3 eller 4) dasatinib-relaterad pleurautgjutning. Mediantiden till den första dasatinib-relaterade pleurautgjutningen av grad ≥ 3 var 175 veckor (intervall 114-274 veckor). Mediandurationen för dasatinib-relaterad pleurautgjutning (alla grader) var 283 dagar (~ 40 veckor).

Pleurautgjutningarna var oftast reversibla och kontrollerades genom att avbryta SPRYCEL-behandlingen samt använda diuretika eller andra lämpliga understödande vårdinsatser (se avsnitt 4.2

eller 4.4). Bland dasatinib-behandlade patienter med läkemedelsrelaterad pleurautgjutning (n=73) gjorde 45 (62%) uppehåll i doseringen och 30 (41%) gick ner i dosering. Dessutom behandlades 34 (47%) med diuretika, 23 (32%) med kortikosteroider och 20 (27%) med både kortikosteroider och diuretika. Nio patienter (12%) genomgick terapeutisk thorakocentes.

Sex procent av de dasatinib-behandlade patienterna avslutade behandlingen på grund av läkemedelsrelaterad pleurautgjutning.

Pleurautgjutning försämrade inte patientens förmågan att svara på behandlingen. Bland de dasatinib-behandlade patienterna med pleurautgjutning uppnådde 96% frekvensen av bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (confirmed Complete Cytogenetic Response = cCCyR), 82% uppnådde frekvensen av betydande molekyllärt svar (Major Molecular Response = MMR) och 50% uppnådde MR4.5 trots doseringsuppehåll och dosjustering.

Se avsnitt 4.4 för ytterligare information om patienter med KML i kronisk fas och KML i avancerad fas eller Ph+ ALL.

Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

PAH (prekapillär pulmonell arteriell hypertension konfirmerad genom högersidig hjärkateterisering) har rapporterats som en biverkan vid dasatinib-behandling. PAH rapporterades i dessa fall efter initiering av dasatinib-behandling men även efter mer än ett års behandling. Patienter som under dasatinib-behandling rapporterades ha PAH hade oftast annan samtidig läkemedelsbehandling eller andra komorbiditeter i tillägg till den underliggande maligniteten. Förbättringar i hemodynamiska och kliniska parametrar har observerats för dasatinib-behandlade patienter med PAH efter avslutad dasatinib-behandling.

QT-förlängning

I fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas hade 1 av de SPRYCEL-behandlade patienterna (< 1%) en QTcF > 500 msek efter minst 12 månaders uppföljning (se avsnitt 4.4). Inga ytterligare patienter rapporterades ha en QTcF > 500 msek efter minst 60 månaders uppföljning.

I 5 kliniska fas II-studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling togs upprepade EKG, vid definierade tidpunkter före och under behandling, på 865 patienter som behandlades med SPRYCEL 70 mg två gånger dagligen. Proverna analyserades centralt. QT-intervallet korrigerades för hjärtfrekvensen enligt Fridericia-metoden. Vid samtliga tidpunkter efter dosering på dag 8 var förändringen i QTcF-intervall i medeltal 4-6 msek från utgångsvärdet, med 95% övre konfidensintervall < 7 msek. Av de 2 182 patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling som fick SPRYCEL i kliniska studier, rapporterades QTc-förlängning som en biverkan hos 15(1%) patienter. Tjugoen patienter (1%) hade en QTcF > 500 msek (se avsnitt 4.4).

Hjärtbiverkningar

Patienter med riskfaktorer eller tidigare hjärtsjukdom bör monitoreras noggrant med avseende på tecken eller symtom som tyder på hjärtdysfunktion och bör utredas och behandlas på lämpligt sätt (se avsnitt 4.4).

Hepatit B-reakivering

Hepatit B-reakivering har rapporterats i samband med BCR-ABL TKI. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd (se avsnitt 4.4).

I fas III dosoptimeringsstudien på patienter med KML i kronisk fas med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling (median behandlingstid 30 månader) var incidensen av pleurautgjutning och hjärtsvikt/hjärtdysfunktion lägre hos patienter som behandlades med SPRYCEL 100 mg en gång dagligen än hos de som behandlades med SPRYCEL 70 mg två gånger dagligen. Även myelosuppression rapporterades mindre ofta i behandlingsgruppen med doseringen 100 mg en gång dagligen (se Laboratorietestavvikelser nedan). Mediandurationen för behandling i 100 mg en gång dagligen-gruppen var 37 månader (intervall 1-91 månader). Kumulativa frekvensen av utvalda biverkningar som rapporterades för den rekommenderade startdosen 100 mg en gång dagligen visas i tabell 3a.

Tabell 3a: Utvalda biverkningar som rapporterades i fas III dosoptimeringsstudien (imatinib-intoleranta eller resistenta patienter med KML i kronisk fas)^a

	Minst 2 års uppföljning		Minst 5 års uppföljning		Minst 7 års uppföljning	
	Alla grader	Grad 3/4	Alla grader	Grad 3/4	Alla grader	Grad 3/4
Rekommenderad terminologi	Procent (%) patienter					
Diarré	27	2	28	2	28	2
Vätskeretention	34	4	42	6	48	7
Ytligt ödem	18	0	21	0	22	0
Pleurautgjutning	18	2	24	4	28	5
Generaliserat ödem	3	0	4	0	4	0
Perikardiell utgjutning	2	1	2	1	3	1
Pulmonell hypertension	0	0	0	0	2	1
Blödning	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinal blödning	2	1	2	1	2	1

^a Resultat från fas III dosoptimeringsstudien rapporterat för populationen med rekommenderad startdos på 100 mg en gång dagligen (n=165)

I fas III dosoptimeringsstudien på patienter med KML i avancerad fas och Ph+ ALL, var median behandlingstid 14 månader för KML i accelererad fas, 3 månader för myeloisk blastisk KML, 4 månader för lymfoid blastisk KML och 3 månader för Ph+ ALL. Utvalda biverkningar som rapporterades med den rekommenderade startdosen 140 mg en gång dagligen visas i tabell 3b. En behandlingsregim på 70 mg två gånger dagligen studerades också. Behandlingsregimen 140 mg en gång dagligen hade en effektprofil jämförbar med behandlingsregimen 70 mg två gånger dagligen, men en mer gynnsam säkerhetsprofil.

Tabell 3b: Utvalda biverkningar som rapporterades i fas III dosoptimeringsstudien: KML i avancerad fas och Ph+ ALL^a

	140 mg en gång dagligen n = 304	
	Alla grader	Grad 3/4
Rekommenderad terminologi	Procent (%) patienter	
Diarré	28	3
Vätskeretention	33	7
Ytligt ödem	15	< 1
Pleurautgjutning	20	6
Generaliserat ödem	2	0
Hjärtsvikt/Hjärt dysfunktion ^b	1	0
Perikardiell utgjutning	2	1
Lungödem	1	1
Blödning	23	8
Gastrointestinal blödning	8	6

^a Resultat från fas III dosoptimeringsstudien rapporterat för populationen med rekommenderad startdos på 140 mg en gång om dagen (n=304) vid 2 års final studieuppföljning.

^b Inkluderar ventrikulär dysfunktion, hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsatt ejektionsfraktion och ventrikulär svikt.

Laboratorietest-avvikelser

Hematologi

I fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, rapporterades följande laboratorieavvikelser av grad 3 eller 4 hos patienter som behandlats med SPRYCEL efter minst 12 månaders uppföljning: neutropeni (21%), trombocytopeni (19%) och anemi (10%). Efter minst 60 månaders uppföljning var de kumulativa frekvenserna av neutropeni, trombocytopeni och anemi 29%, 22% respektive 13%.

Generellt återhämtade sig SPRYCEL-behandlade patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas från myelosuppression av grad 3 eller 4 efter kortare dosavbrott och/eller dosminskning; 1,6% av patienterna avbröt behandlingen permanent efter minst 12 månaders uppföljning. Efter minst 60 månaders uppföljning var den kumulativa frekvensen av permanent behandlingsavbrott, på grund av myelosuppression av grad 3 eller 4, 2,3%.

Hos patienter med KML med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling var förekomsten av cytopeni (trombocytopeni, neutropeni och anemi) konsekvent. Förekomsten av cytopeni var emellertid även tydligt beroende av sjukdomsfasen. Frekvensen av hematologiska avvikelser av grad 3 eller 4 presenteras i tabell 4.

Tabell 4: Hematologiska laboratorieavvikelser av CTC-grad 3/4 i kliniska studier på patienter med resistens eller intolerans mot tidigare imatinib-behandling^a

	Kronisk fas (n= 165) ^b	Accelererad fas (n= 157) ^c	Myeloid blastkris (n= 74) ^c	Lymfoid blastfas och Ph+ ALL (n= 168) ^c
	Procent (%) patienter			
Hematologiska parametrar				
Neutropeni	36	58	77	76
Trombocytopeni	23	63	78	74
Anemi	13	47	74	44

^a Resultat från fas III dosoptimeringsstudien efter 2 års uppföljning.

^b Resultat från CA180-034-studien med rekommenderad startdos 100 mg en gång dagligen.

^c Resultat från CA180-035-studien med rekommenderad startdos 140 mg en gång dagligen.

CTC-grader: neutropeni (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).

Hos patienter behandlade med 100 mg en gång dagligen var den kumulativa frekvensen av cytopenier av grad 3 eller 4 liknande vid 2 och 5 år; neutropeni (35% vs. 36%), trombocytopeni (23% vs. 24%) och anemi (13% vs. 13%).

Hos patienter med myelosuppression av grad 3 eller 4 skedde i allmänhet en återhämtning efter korta dosavbrott och/eller dosminskningar. Hos 5% av patienterna seponerades behandlingen helt. De flesta patienterna fortsatte behandlingen utan ytterligare tecken på myelosuppression.

Biokemi

I studien med nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas rapporterades hypofosfatemi av grad 3 eller 4 hos 4% av de SPRYCEL-behandlade patienterna. Förhöjningar av transaminaser, kreatinin och bilirubin av grad 3 eller 4 rapporterades hos $\leq 1\%$ av patienterna efter minst 12 månaders uppföljning. Efter minst 60 månaders uppföljning var den kumulativa frekvensen av hypofosfatemi av grad 3 eller 4, 7%, frekvensen av förhöjda kreatinin och bilirubin-nivåer till grad 3 eller 4 var 1%, och frekvensen av förhöjda transaminas-nivåer till grad 3 eller 4 låg kvar på 1%. Inga avbrott i SPRYCEL-behandlingen skedde på grund av dessa biokemiska laborieparametrar.

2 års uppföljning

Förhöjda transaminas- eller bilirubinvärden av grad 3 eller 4 rapporterades hos 1% av patienterna med KML i kronisk fas (resistenta eller intoleranta mot imatinib), men förhöjda värden rapporterades med

en ökad frekvens på 1 till 7% hos patienter med KML i avancerad fas och Ph+ ALL. Tillstånden hanterades vanligtvis med minskad dos eller behandlingsuppehåll. I fas III dosoptimeringsstudien rapporterades transaminas- eller bilirubinförhöjningar av grad 3 eller 4 hos ≤ 1% av patienterna med KML i kronisk fas, med en liknande låg incidens i de fyra behandlingsgrupperna. I fas III dosoptimeringsstudien rapporterades transaminas- eller bilirubinförhöjningar av grad 3 eller 4 hos 1-5% av patienterna med KML i avancerad fas och Ph+ ALL i alla behandlingsgrupper.

Cirka 5% av de SPRYCEL-behandlade patienter som hade normala utgångsnivåer upplevde övergående hypokalcemi av grad 3 eller 4 vid något tillfälle under studiens gång. I regel fanns inget samband mellan minskat kalcium och kliniska symtom. Patienter som utvecklade hypokalcemi av grad 3 eller 4 återhämtade sig ofta med peroral kalciumtillskott. Grad 3 eller 4 hypokalcemi, hypokalcemi och hypofosfatemi rapporterades hos patienter med KML i alla faser men det rapporterades med en ökad frekvens hos patienter med KML i myeloid eller lymfoid blastkris och Ph+ ALL. Grad 3 eller 4-förhöjningar i kreatinin rapporterades hos < 1% av patienterna med KML i kronisk fas och rapporterades med en ökad frekvens hos 1 till 4% av patienterna med KML i avancerad fas.

Särskilda populationer

Trots att säkerhetsprofilen av SPRYCEL hos äldre liknade den hos den yngre populationen, är patienter som är 65 år eller äldre mer benägna att utveckla de vanligast rapporterade biverkningarna såsom trötthet, pleurautgjutning, dyspné, hosta, nedre gastrointestinal blödning, aptitstörning, och de är mer benägna att utveckla de mindre frekvent rapporterade biverkningarna såsom bukspänning, yrsel, perikardiell utgjutning, hjärtsvikt, viktnedgång och bör därför monitoreras noggrant (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering med SPRYCEL i kliniska studier är begränsad till enstaka fallbeskrivningar. Den högsta överdosen på 280 mg per dag i en vecka rapporterades för två patienter och båda utvecklade en signifikant minskning av antalet trombocyter. Då dasatinib är förknippat med grad 3 eller 4 myelosuppression (se avsnitt 4.4), skall patienter som intar mer än den rekommenderade dosen övervakas noggrant för eventuell myelosuppression och ges lämplig understödande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE06

Dasatinib hämmar aktiviteten av BCR-ABL-kinaset och gruppen av SRC-kinaser samt ett antal andra onkogenetiska kinaser, inklusive c-KIT, efrin (EPH) receptorkinaser och PDGFβ-receptor. Dasatinib är en potent, subnanomolar hämmare av BCR-ABL-kinaset med potens i koncentrationen 0,6-0,8 nM. Den binder till både inaktiva och aktiva konformationer av BCR-ABL-enzymet.

In vitro är dasatinib aktiv i leukemiska cellinjer som representerar varianter av imatinibkänslig och imatinib-resistent sjukdom. Dessa icke-kliniska studier visar att dasatinib kan övervinna imatinib-resistens som orsakats av överuttryck av BCR-ABL, mutationer i BCR-ABL:s kinasdomän, aktivering av alternativa signalbanor som involverar SRC-kinaserna (LYN, HCK) och överuttryck av en multidrogresistansgen. Dasatinib hämmar dessutom SRC-kinaser vid subnanomolära koncentrationer.

In vivo förhindrade dasatinib, i olika experiment med musmodeller av KML, progressionen av KML i kronisk fas till blastkris och förlängde överlevnaden hos möss med patientgenererade KML-celler som odlats på olika ställen, inklusive det centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

I fas I-studien observerades hematologiska och cytogenetiska svar i alla faser av KML, och Ph+ ALL, hos de första 84 patienterna som fick behandling och uppföljning i upp till 27 månader. Svaren var varaktiga i alla faser av KML och vid Ph+ ALL.

Fyra enarmade, okontrollerade, öppna fas II-studier genomfördes för att undersöka dasatinibs säkerhet och effekt hos patienter med KML i kronisk fas, accelererad fas och myeloid blastkris, som antingen var resistent eller intolerant mot imatinib. En randomiserad icke-jämförande studie genomfördes med patienter i kronisk fas med terapivikt på initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. Startdosen av dasatinib var 70 mg två gånger dagligen. Dosjustering tilläts för att förbättra effekten eller hantera toxiciteten (se avsnitt 4.2).

Två randomiserade, öppna fas III-studier genomfördes för att undersöka effekten av dasatinib administrerad en gång dagligen jämfört med dasatinib administrerad två gånger dagligen. Dessutom genomfördes en öppen, randomiserad, jämförande fas III-studie på vuxna patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas.

Dasatinibs effekt grundar sig på de hematologiska och cytogenetiska svarsfrekvenserna. Svardsdurationen och den beräknade överlevnadsfrekvensen ger ytterligare bevis för dasatinibs kliniska effekt.

Totalt 2 712 patienter utvärderades i kliniska studier; 23% av dessa var ≥ 65 år och 5% var ≥ 75 år.

Kronisk fas av KML - Nydiagnostiserade

En internationell, öppen, multicenter, randomiserad, jämförande fas III-studie genomfördes hos vuxna patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas. Patienterna randomiserades att antingen få SPRYCEL 100 mg en gång dagligen eller imatinib 400 mg en gång dagligen. Det primära effektmåttet var frekvensen av bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (confirmed Complete Cytogenetic Response = cCCyR) inom 12 månader. Det sekundära effektmåttet inkluderade tid i cCCyR (mått på svarets varaktighet), tid till cCCyR, frekvensen av betydande molekylärt svar (Major Molecular Response = MMR), tid till MMR, progressionsfri överlevnad (progression free survival = PFS) och total överlevnad (overall survival = OS). Andra relevanta effektnät inkluderade frekvensen av CCyR och fullständigt molekylärt svar (Complete Molecular Response = CMR). Studien pågår.

Totalt randomiserades 519 patienter till en behandlingsgrupp: 259 till SPRYCEL och 260 till imatinib. De två behandlingsgruppernas karaktäristik vid ursprungsvärdet var välbalanserat, med hänsyn till ålder (medianålder var 46 år för SPRYCEL-gruppen och 49 år för imatinib-gruppen, där 10% respektive 11% av patienterna var 65 år eller äldre), kön (kvinnor 44% respektive 37%) och ras (vita 51% respektive 55%; asiater 42% respektive 37%). Vid ursprungsvärdet var fördelningen av Hasford Score liknande mellan SPRYCEL-gruppen och imatinib-gruppen (låg risk: 33% respektive 34%; måttlig risk: 48% respektive 47%; hög risk: 19% respektive 19%).

Vid minst 12 månaders uppföljning fick 85% av patienterna randomiserade till SPRYCEL-gruppen och 81% av patienterna randomiserade till imatinib-gruppen fortfarande första linjens behandling. Avbrott inom 12 månader på grund av sjukdomsprogression förekom hos 3% av SPRYCEL-behandlade patienter och 5% av imatinib-behandlade patienter.

Efter minst 60 månaders uppföljning fick 60% av patienterna randomiserade till SPRYCEL-gruppen och 63% av patienterna randomiserade till imatinib-gruppen fortfarande första linjens behandling. Avbrott inom 60 månader på grund av sjukdomsprogression förekom hos 11% av SPRYCEL-behandlade patienter och 14% av imatinib-behandlade patienter.

Effektnät presenteras i tabell 5. En statistiskt signifikant högre andel patienter i SPRYCEL-gruppen uppnådde ett cCCyR inom de 12 första behandlingsmånaderna jämfört med patienter i

imatinib-gruppen. Effekten av SPRYCEL demonstrerades konsekvent mellan olika subgrupper inklusive ålder, kön och Hasford Score vid ursprungsvärdet.

Tabell 5: Effektsresultat från en fas III studie hos nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-värde
Svarsfrekvens (95% KI)			
Cytogenetiskt svar			
Inom 12 månader			
cCCyR ^a	76,8% (71,2–81,8)	66,2% (60,1-71,9)	p< 0,007*
CCyR ^b	85,3% (80,4-89,4)	73,5% (67,7-78,7)	—
Inom 24 månader			
cCCyR ^a	80,3%	74,2%	—
CCyR ^b	87,3%	82,3%	—
Inom 36 månader			
cCCyR ^a	82,6%	77,3%	—
CCyR ^b	88,0%	83,5%	—
Inom 48 månader			
cCCyR ^a	82,6%	78,5%	—
CCyR ^b	87,6%	83,8%	—
Inom 60 månader			
cCCyR ^a	83,0%	78,5%	—
cCCyR ^b	88,0%	83,8%	—
Betydande molekylärt svar (MMR)^c			
12 månader	52,1% (45,9–58,3)	33,8% (28,1–39,9)	p< 0,00003*
24 månader	64,5% (58,3-70,3)	50% (43,8-56,2)	—
36 månader	69,1% (63,1-74,7)	56,2% (49,9-62,3)	—
48 månader	75,7% (70,0-80,8)	62,7% (56,5-68,6)	—
60 månader	76,4% (70,8-81,5)	64,2% (58,1-70,1)	p=0,0021
Hazard ratio (HR)			
Inom 12 månader (99,99% KI)			
Tid till cCCyR	1,55 (1,0-2,3)		p< 0,0001*
Tid till MMR	2,01 (1,2-3,4)		p< 0,0001*
Varaktighet av cCCyR	0,7 (0,4-1,4)		p< 0,035
Inom 24 månader (95% KI)			
Tid till cCCyR	1,49 (1,22-1,82)		—
Tid till MMR	1,69 (1,34-2,12)		—
Varaktighet av cCCyR	0,77 (0,55-1,10)		—
Inom 36 månader (95% KI)			
Tid till cCCyR	1,48 (1,22-1,80)		—

Tabell 5: Effektsresultat från en fas III studie hos nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas

	SPRYCEL n= 259	imatinib n= 260	p-värde
Tid till MMR	1,59 (1,28-1,99)		—
Varaktighet av cCCyR	0,77 (0,53-1,11)		—
Inom 48 månader (95% KI)			
Tid till cCCyR	1,45 (1,20-1,77)		—
Tid till MMR	1,55 (1,26-1,91)		—
Varaktighet av cCCyR	0,81 (0,56-1,17)		—
Inom 60 månader (95% KI)			
Tid till cCCyR	1,46 (1,20-1,77)		p=0,0001
Tid till MMR	1,54 (1,25-1,89)		p<0,0001
Varaktighet av cCCyR	0,79 (0,55-1,13)		p=0,1983

^a Bekräftat fullständigt cytogenetiskt svar (cCCyR) definieras som ett svar noterat vid två, på varandra följande, tillfällen (minst 28 dagar emellan).

^b Fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR) baseras på en enda cytogenetisk utvärdering av benmärg.

^c Betydande molekyllärt svar (vid en given tidpunkt) definierades som BCR-ABL-förhållanden $\leq 0,1\%$ med RQ-PCR av perifera blodprover standardiserade efter den internationella skalan. Dessa är kumulativa frekvenser med kortast uppföljningstid för det specificerade tidsintervallet.

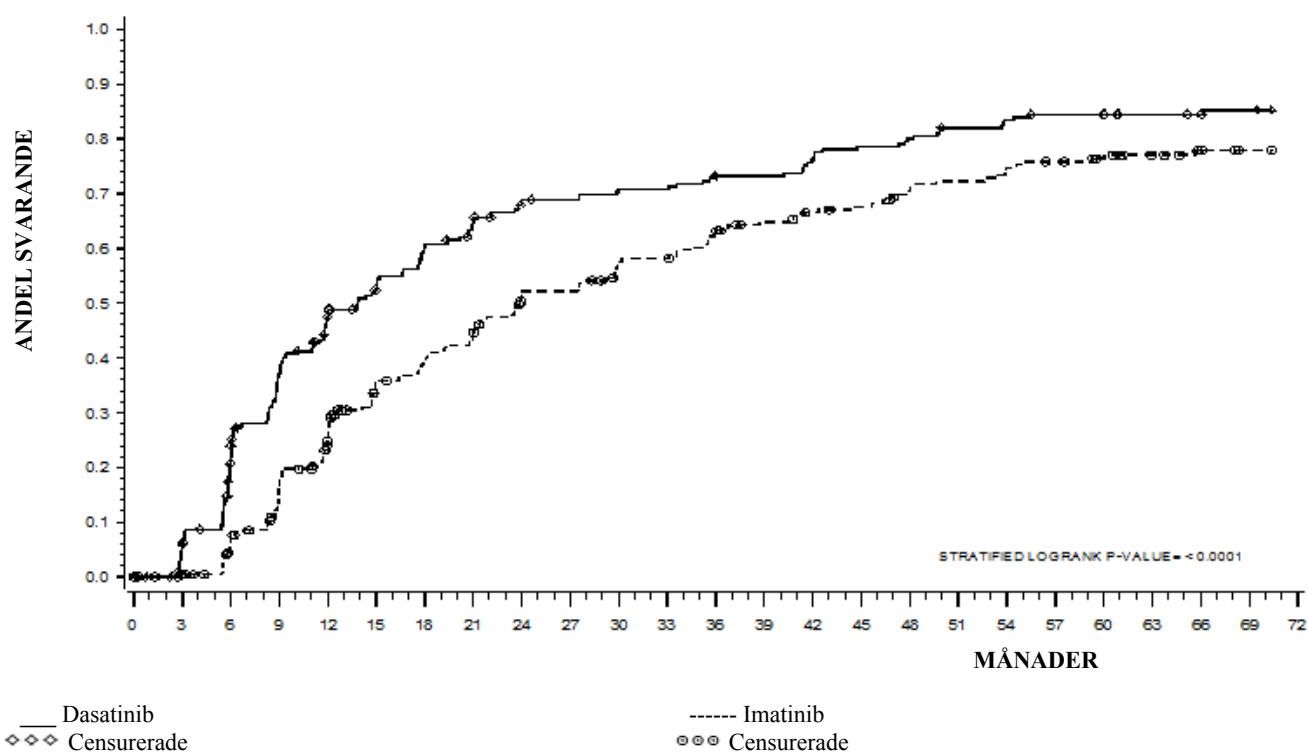
*Justerad för Hasford Score och indikerad statistisk signifikans vid en förutbestämd nominell nivå av signifikans.

KI = konfidensintervall

Hos patienter med bekräftat CCyR var mediantid till cCCyR, vid 60 månaders uppföljning, 3,1 månader hos SPRYCEL-gruppen och 5,8 månader hos imatinibgruppen. Hos patienter med ett MMR var mediantiden till MMR, vid 60 månaders uppföljning, 9,3 månader hos SPRYCEL-gruppen och 15,0 månader hos imatinibgruppen. Dessa resultat överensstämmer med de vid 12, 24 och 36 månader.

Tiden till MMR visas grafiskt i bild 1. Tiden till MMR var genomgående kortare hos dasatinib-behandlade patienter jämfört med imatinib-behandlade patienter.

Bild 1: Kaplan-Meier-beräkningar av tiden till betydande molekyllärt svar (MMR)

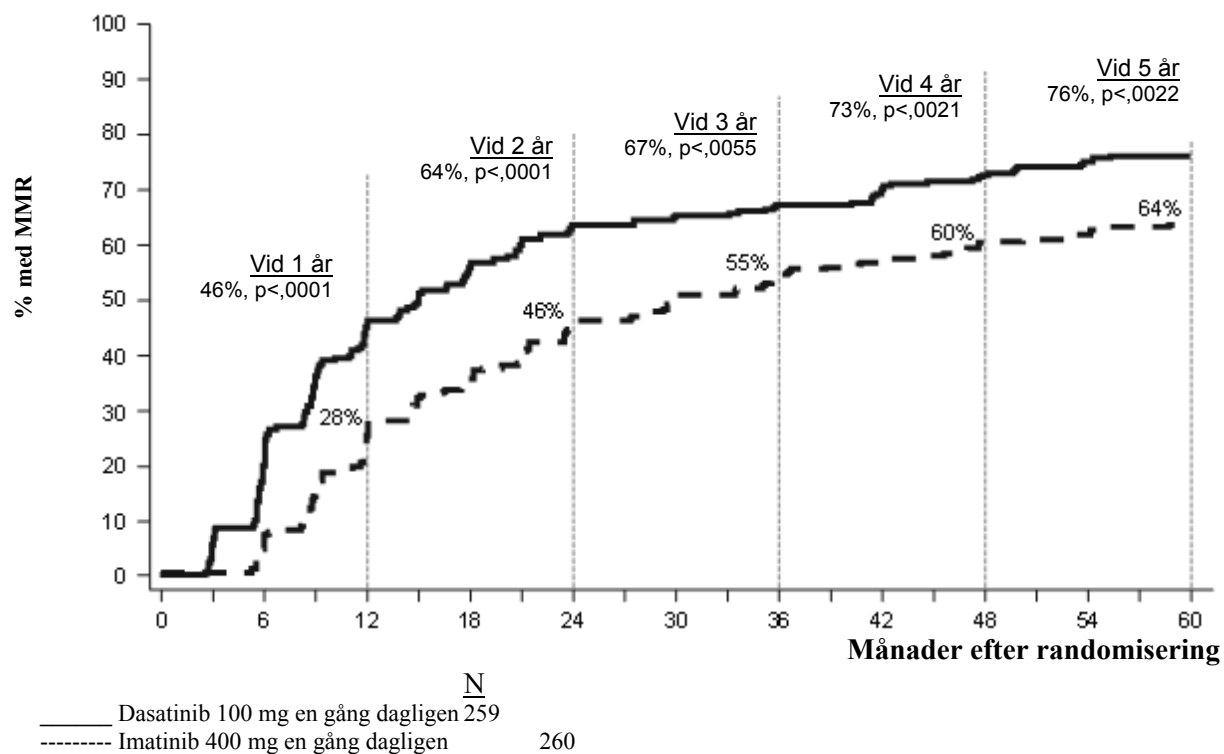


GRUPP	# SVARANDE / # RANDOMISERADE	HAZARD RATIO (95% KI)
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib över imatinib		1,54 (1,25 - 1,89)

Frekvensen av cCCyR hos SPRYCEL-gruppen respektive imatinib-gruppen var inom 3 månader (54% respektive 30%), 6 månader (70% respektive 56%), 9 månader (75% respektive 63%), 24 månader (80% respektive 74%) och 36 månader (83% respektive 77%), 48 månader (83% respektive 79%) och 60 månader (83% respektive 79%), lika med det primära effektmåttet. Frekvensen av MMR hos SPRYCEL-gruppen respektive imatinib-gruppen var inom 3 månader (8% respektive 0,4%), 6 månader (27% respektive 8%), 9 månader (39% respektive 18%), 12 månader (46% respektive 28%), 24 månader (64% respektive 46%), 36 månader (67% respektive 55%), 48 månader (73% respektive 60%) och 60 månader (76% respektive 64%) också lika med det primära effektmåttet.

MMR-frekvenserna vid specifika tidpunkter visas grafiskt i bild 2. Tiden till MMR var genomgående kortare hos dasatinib-behandlade patienter jämfört med imatinib-behandlade patienter.

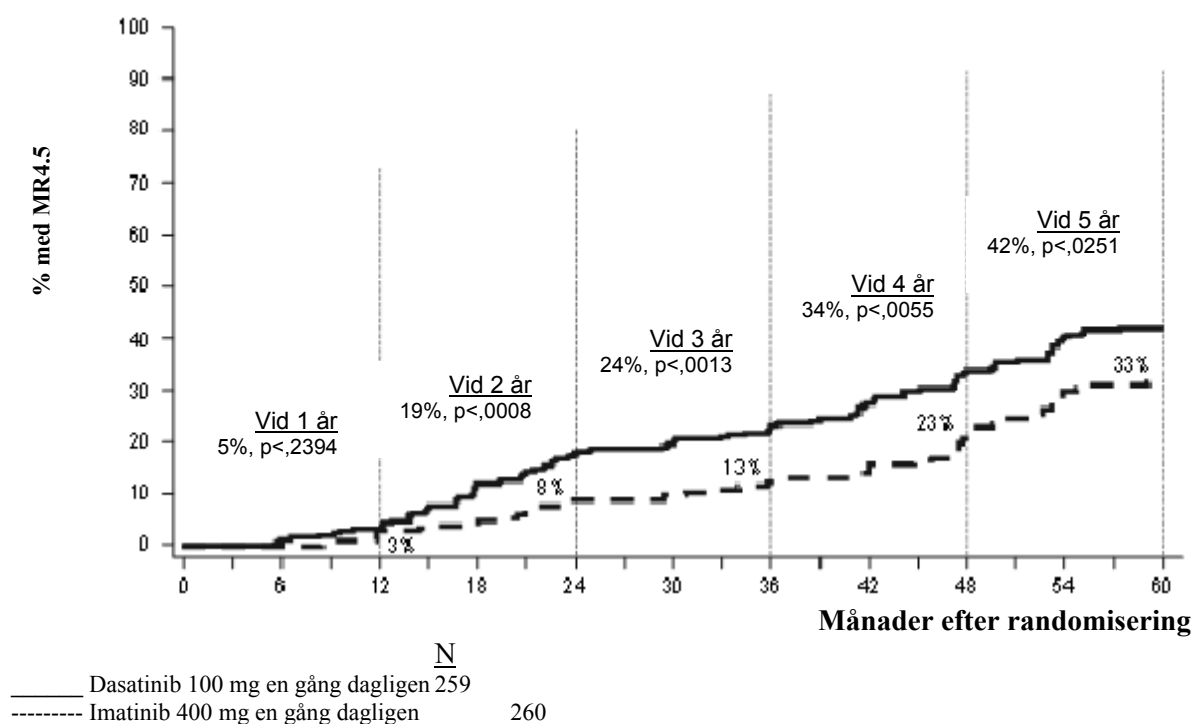
Bild 2: MMR-frekvenser över tid - alla randomiserade patienter i en fas III-studie med nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas



Andelen patienter som uppnådde ett BCR-ABL-förhållande av $\leq 0,01\%$ (4 log minskning) vid en given tidpunkt var högre i SPRYCEL-gruppen jämfört med imatinib-gruppen (54,1% jämfört med 45%). Andelen patienter som uppnådde ett BCR-ABL-förhållande av $\leq 0,0032\%$ (4,5 log minskning) vid en given tidpunkt var högre i SPRYCEL-gruppen jämfört med imatinib-gruppen (44% jämfört med 34%).

MR4.5-frekvenserna över tid visas grafiskt i bild 3. MR4.5-frekvenserna över tid var genomgående högre i dasatinib-behandlade patienter jämfört med imatinib-behandlade patienter.

Bild 3: MR4.5-frekvenser över tid - alla randomiserade patienter i en fas III-studie med nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas



I varje riskgrupp, enligt Hasford Score, var frekvensen av MMR, vid en given tidpunkt, högre i SPRYCEL-gruppen jämfört med imatinib-gruppen (låg risk: 90% respektive 69%; intermediär risk 71% respektive 65%; hög risk 67% respektive 54%).

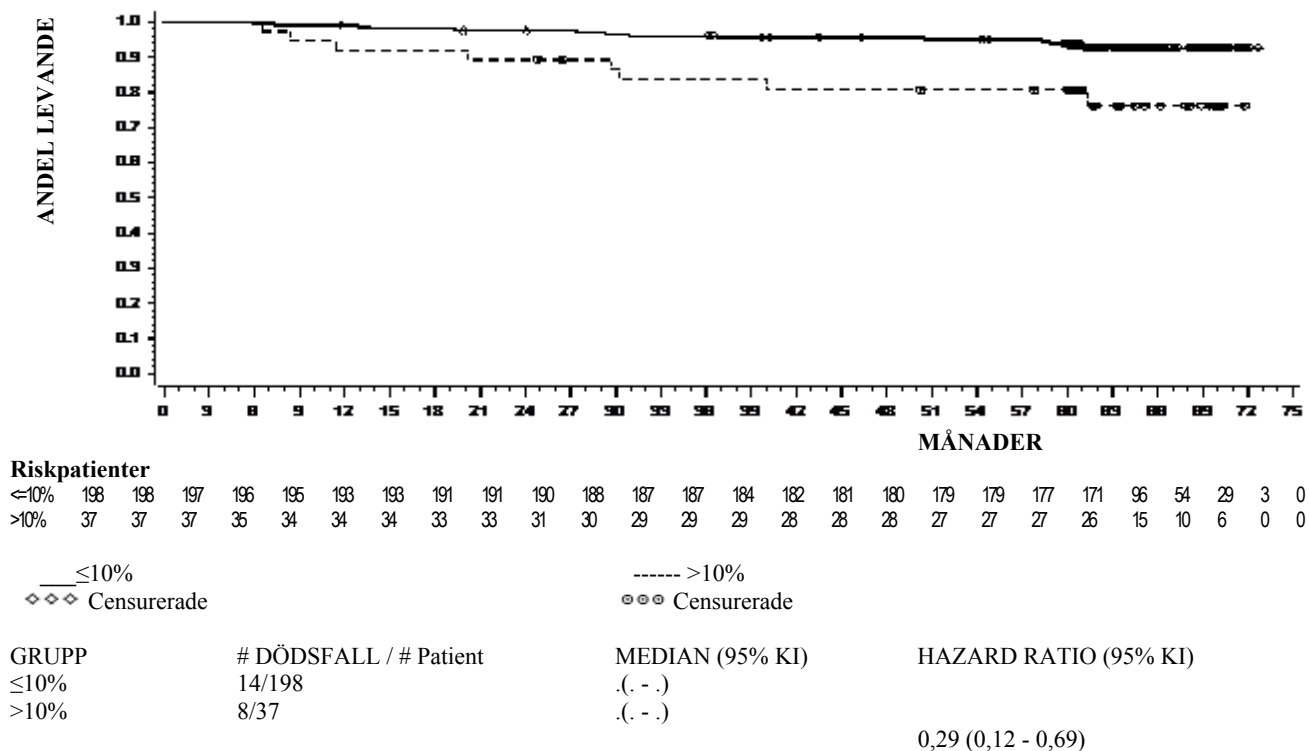
I ytterligare en analys, uppnådde fler dasatinib-behandlade patienter (84%) ett tidigt molekyllärt svar (definierat som BCR-ABL-nivåerna < 10% vid 3 månader) jämfört med imatinib-behandlade patienter (64%). Patienter som uppnådde en tidig molekyllärt svar hade en lägre risk för transformation, högre frekvens av progressionsfri överlevnad (progression-free survival=PFS) och högre frekvens av total överlevnad (overall survival=OS), som visas i tabell 6.

Tabell 6: Dasatinib-patienter med BCR-ABL ≤ 10% och > 10% vid 3 månader

Dasatinib N = 235	Patienter med BCR-ABL ≤ 10% vid 3 månader	Patienter med BCR-ABL > 10% vid 3 månader
Antal patienter (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformation vid 60 månader, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Frekvens av PFS vid 60 månader (95% KI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Frekvens av OS vid 60 månader (95% KI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Frekvensen för total överlevnad vid specifika tidpunkter visas grafiskt i bild 4. Frekvensen för total överlevnad var genomgående högre hos dasatinib-behandlade patienter som uppnådde BCR-ABL nivå ≤ 10 % vid 3 månader än de som inte gjorde det.

Bild 4: "Landmark Plot" för total överlevnad med dasatinib utifrån BCR-ABL-nivå ($\leq 10\%$ eller $> 10\%$) vid 3 månader i en fas III-studie hos nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas



Sjukdomsprogression definierades som ökning av vita blodceller trots lämplig behandling, förlust av CHR, delvis CyR eller CCyR, progression till accelererad fas eller blastkris, eller död. Den uppskattade 60-månaders PFS-frekvensen var 88,9% (KI: 84%-92,4%) för både dasatinib-gruppen och för imatinib-gruppen. Vid 60 månader hade färre av de dasatinib-behandlade patienterna ($n = 8; 3\%$), jämfört med ($n = 15; 5,8\%$) de imatinib-behandlade patienterna, övergått i accelererad fas eller blastkris. Den uppskattade överlevnadsfrekvensen vid 60 månader var 90,9% (KI: 86,6%-93,8%) för dasatinib-behandlade patienter och 89,6% (KI: 85,2%-92,8%) för imatinib-behandlade patienter. Det var ingen skillnad i OS (HR 1,01, 95% KI: 0,58-1,73, $p=0,9800$) och PFS (HR 1,00, 95% KI: 0,58-1,72, $p=0,9998$) mellan dasatinib och imatinib.

För patienter med sjukdomsprogression eller avbrott i dasatinib- eller imatinib-behandlingen utfördes BCR-ABL-sekvensbestämning med hjälp av blodprov, i de fall sådana fanns tillgängliga. En liknande mutationsfrekvens observerades i båda behandlingsarmarna. Mutationerna hos dasatinib-behandlade patienter var T315I, F317I/L och V299L. Ett annat mutationsspektrum noterades i imatinib-armen. Baserat på *in vitro*-data verkar dasatinib inte vara aktivt mot T315I-mutationen.

KML i kronisk fas - Resistens eller intolerans vid tidigare imatinib-behandling

Två kliniska studier genomfördes med patienter som var resistent eller intolerant mot imatinib; det primära effektmåttet i dessa studier vad gäller läkemedelseffekt var betydande cytogenetiskt svar (Major Cytogenetic Response = MCyR):

Studie 1

En öppen, randomiserad, icke-jämförande multicenterstudie genomfördes hos patienter med terapivikt på initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. De randomiserades (2:1) till antingen dasatinib (70 mg två gånger dagligen) eller imatinib (400 mg två gånger dagligen). Crossover till den andra behandlingsarmen var tillåten om patienterna visade tecken på sjukdomsprogress eller intolerans som inte kunde hanteras med dosjustering. Det primära effektmåttet var MCyR vid 12 veckor. Resultat finns tillgängliga för 150 patienter: 101 randomiserades till dasatinib och 49 till imatinib (alla resistent mot imatinib). Mediantiden från diagnos till randomisering var 64 månader hos dasatinib-

gruppen och 52 månader hos imatinib-gruppen. Alla patienter som deltog i studien hade genomgått omfattande behandling före studiestart. Fullständigt hematologiskt svar (CHR) på imatinib hade tidigare uppnåtts hos 93% av den totala patientpopulationen. Ett MCyR på imatinib uppnåddes hos 28% av patienterna i dasatinib-armen och 29% av patienterna i imatinib-armen före studiens början. Behandlingens medianduration var 23 månader för dasatinib (med 44% av patienterna hittills behandlade i > 24 månader) och 3 månader för imatinib (med 10% av patienterna hittills behandlade i > 24 månader). Nittiotre procent av patienterna i dasatinib-armen och 82% av patienterna i imatinib-armen uppnådde CHR före crossover.

Efter 3 månader erhöles MCyR oftare hos patienterna i dasatinib-armen (36%) än hos patienterna i imatinib-armen (29%). Noterbart är att 22% av patienterna rapporterade ett fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR) i dasatinib-armen, medan enbart 8% uppnådde CCyR i imatinib-armen. Med längre behandling och uppföljning (median på 24 månader) uppnåddes MCyR hos 53% av de dasatinib-behandlade patienterna (CCyR hos 44%) och hos 33% av de imatinib-behandlade patienterna (CCyR hos 18%) före crossover. Hos patienter som hade behandlats med imatinib 400 mg före studiestart uppnåddes MCyR hos 61% av patienterna i dasatinib-armen och hos 50% av patienterna i imatinib-armen.

Baserat på Kaplan-Meier beräkningar var andelen patienter som bibehöll MCyR i 1 år 92% (95% KI: [85%-100%]) för dasatinib (CCyR 97%, 95% KI: [92%-100%]) och 74% (95% KI: [49%-100%]) för imatinib (CCyR 100%). Andelen patienter som bibehöll MCyR i 18 månader var 90% (95% KI: [82%-98%]) för dasatinib (CCyR 94%, 95% KI: [87%-100%]) och 74% (95% KI: [49%-100%]) för imatinib (CCyR 100%).

Baserat på Kaplan-Meier beräkningar var andelen patienter som hade progressionsfri överlevnad (PFS) i 1 år 91% (95% KI: [85%-97%]) för dasatinib och 73% (95% KI: [54%-91%]) för imatinib. Andelen patienter som hade progressionsfri överlevnad (PFS) i 2 år var 86% (95% KI: [78%-93%]) för dasatinib och 65% (95% KI: [43%-87%]) för imatinib.

Totalt 43% av patienterna i dasatinib-armen och 82% i imatinib-armen sviktade på behandlingen definierat som sjukdomsprogress eller crossover till den andra behandlingsarmen (bristande svar, intolerans mot studieläkemedlet, etc.).

Frekvensen av betydande molekyllärt svar (definierat som andel BCR-ABL/kontroll-transkript $\leq 0,1\%$ analyserat med RQ-PCR i perifert blod före crossover var 29% för dasatinib och 12% för imatinib.

Studie 2

En öppen, enarmad multicenterstudie genomfördes med patienter som var resistenta eller intoleranta mot imatinib (dvs. patienter som upplevde signifikant toxicitet under behandlingen med imatinib, vilket hindrade fortsatt behandling).

Totalt 387 patienter fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (288 resistenta och 99 intoleranta). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 61 månader. Den övervägande delen av patienterna (53%) hade fått tidigare behandling med imatinib i mer än tre år. De flesta av de resistenta patienterna (72%) hade fått > 600 mg imatinib. Förutom imatinib hade 35% av patienterna tidigare fått cytostatika, 65% hade tidigare fått interferon och 10% hade tidigare fått stamcellstransplantation. Trettioåtta procent av patienterna hade initialt mutationer kända för att medföra resistens mot imatinib. Mediandurationen för behandlingen med dasatinib var 24 månader, 51% av patienterna har hittills behandlats i > 24 månader. Effekresultaten redovisas i tabell 7. MCyR uppnåddes hos 55% av de imatinib-resistenta patienterna och hos 82% av de imatinib-intoleranta patienterna. Med minst 24 månaders uppföljning hade endast 21 av de 240 patienterna som uppnått MCyR progredierat och mediandurationen för MCyR hade inte uppnåtts.

Baserat på Kaplan-Meier beräkningar bibehöll 95% (95% KI: [92%-98%]) av patienterna MCyR i 1 år och 88% (95% KI: [83%-93%]) bibehöll MCyR i 2 år. Andelen patienter som bibehöll CCyR i 1 år var 97% (95% KI: [94%-99%]) och andelen patienter som bibehöll CCyR i 2 år var 90% (95% KI: [86%-95%]). Fyrtio två procent av de imatinib-resistenta patienterna utan tidigare MCyR med imatinib (n= 188) uppnådde MCyR med dasatinib.

Det förekom 45 olika BCR-ABL-mutationer hos 38% av patienterna i denna kliniska studie. Fullständigt hematologiskt svar eller MCyR uppnåddes av patienter med en mängd BCR-ABL-mutationer som förknippas med imatinib-reststens förutom T315I. Svarefrekvensen för MCyR vid 2 år var liknande, oberoende av om patienterna vid starten hade någon BCR-ABL-mutation (63%), P-loop-mutation (61%) eller ingen mutation (62%).

Hos imatinib-resistenta patienter var den beräknade frekvensen av PFS 88% (95% KI: [84%-92%]) vid 1 år och 75% (95% KI: [69%-81%]) vid 2 år. Hos imatinib-intoleranta patienter var den beräknade frekvensen av PFS 98% (95% KI: [95%-100%]) vid 1 år och 94% (95% KI: [88%-99%]) vid 2 år.

Frekvensen av betydande molekyllärt svar vid 24 månader var 45% (35% för imatinib-resistenta patienter och 74% för imatinib-intoleranta patienter).

Accelererad fas av KML

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes med patienter som var intoleranta eller resistenta mot imatinib. Totalt 174 patienter fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (161 resistenta och 13 intoleranta mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 82 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 14 månader då hittills 31% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekyllärt svar (bedömd för 41 patienter med CCyR) var 46% vid 24 månader. Ytterligare effektresultat redovisas i tabell 7.

Myeloid blastkris av KML

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes med patienter som var intoleranta eller resistenta mot imatinib. Totalt 109 patienter fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (99 resistenta och 10 intoleranta mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 48 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 3,5 månader då hittills 12% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekyllärt svar (bedömd för 19 patienter med CCyR) var 68% vid 24 månader. Ytterligare effektresultat redovisas i tabell 7.

KML i lymfoid blastkris och Ph+ ALL

En öppen, enarmad, multicenterstudie genomfördes hos patienter med KML i lymfoid blastkris eller Ph+ ALL, som var resistenta eller intoleranta mot tidigare imatinib-behandling. Totalt 48 patienter med KML i lymfoid blastkris fick dasatinib 70 mg två gånger dagligen (42 resistenta och 6 intoleranta mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 28 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 3 månader då hittills 2% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekyllärt svar (alla 22 behandlade patienter med CCyR) var 50% vid 24 månader. Därutöver fick 46 patienter med Ph+ ALL dasatinib 70 mg två gånger dagligen (44 resistenta och 2 intoleranta mot imatinib). Mediantiden från diagnos till behandlingsstart var 18 månader. Mediandurationen för behandling med dasatinib var 3 månader då hittills 7% av patienterna behandlats i > 24 månader. Frekvensen av betydande molekyllärt svar (alla 25 behandlade patienter med CCyR) var 52% vid 24 månader. Ytterligare effektresultat redovisas i tabell 7. Noterbart är att betydande hematologiska svar (Major Haematologic Response = MaHR) uppnåddes snabbt. (De flesta svaren kom inom 35 dagar efter den första dasatinib-administreringen hos patienter med KML i lymfoid blastkris och inom 55 dagar hos patienter med Ph+ ALL).

Tabell 7: Effekt i enarmade fas II-studier med SPRYCEL^a

	Kronisk fas (n= 387)	Accelerad fas (n= 174)	Myeloid blastkris (n= 109)	Lymfoid blastfas (n= 48)	Ph+ ALL (n= 46)
Hematologiskt svar^b (%)					
MaHR (95% KI)	Ej relevant	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95% KI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95% KI)	Ej relevant	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Varaktighet av MaHR (%; Kaplan-Meier-beräkningar)					
1 år	Ej relevant	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
2 år	Ej relevant	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Cytogenetiskt svar^c (%)					
MCyR (95% KI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95% KI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
Överlevnad (%; Kaplan-Meier-beräkningar)					
Progressionsfri					
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 i denna tabell är från studier med en startdos på 70 mg två gånger dagligen. Se avsnitt 4.2 för rekommenderad startdos.

^a Värden i fet stil är resultat av primära effektmått.

^b Hematologiska svarkriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor): Betydande hematologiskt svar: (Major Haematologic Response = MaHR) = Fullständigt hematologiskt svar (Complete Haematologic Response = CHR) + inga tecken på leukemi (No Evidence of Leukaemia = NEL) CHR + NEL

CHR (kronisk KML): Vita blodkroppar (White Blood Cells = WBC) ≤ det institutionella övre normala gränsvärdet (Upper Limit of Normal range = ULN), trombocyter < 450 000/mm³, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, < 5% myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, < 20% basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang.

CHR (avancerad KML/Ph+ ALL): Vita blodkroppar ≤ institutionellt ULN, ANC ≥ 1 000/mm³, trombocyter ≥ 100 000/mm³, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, benmärgsblaster ≤ 5%, < 5% myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, < 20% basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang.

NEL: samma kriterier som för CHR men ANC ≥ 500/mm³ och < 1 000/mm³ och/eller trombocyter ≥ 20 000/mm³ och ≤ 100 000/mm³.

^c Cytogenetiska svarkriterier: fullständigt (0% Ph+-metafaser) eller partiellt (> 0%-35%). Betydande cytogenetiskt svar (Major Cytogenetic Response = MCyR) (0%-35%) innefattar både fullständiga och partiella svar.

KI = Konfidensintervall; ULN (Upper Limit of Normal range) = övre normala gränsvärdet

Utfallet hos benmärgstransplanterade patienter som behandlats med dasatinib är inte fullständigt utvärderat.

Fas III kliniska studier hos patienter med KML i kronisk, accelererad eller myeloid blastkris och Ph+ ALL som var resistent eller intolerant mot imatinib

Två öppna, randomiserade studier genomfördes för att undersöka effekten av dasatinib givet en gång dagligen jämfört med dasatinib givet två gånger dagligen. Resultaten nedan baseras på minst 2 års och 7 års uppföljning efter behandlingsstart med dasatinib.

Studie 1

I studien med KML i kronisk fas, var det primära effektmåttet MCyR hos imatinib-resistent patienter. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var MCyR med avseende på total daglig dosnivå hos de imatinib-resistent patienterna. Andra sekundära effektmått inkluderade durationen av MCyR, PFS,

samt total överlevnad. Totalt 670 patienter, varav 497 som var imatinib-resistenta, randomiserades till grupper som fick behandling med dasatinib 100 mg en gång dagligen, 140 mg en gång dagligen, 50 mg två gånger dagligen, eller 70 mg två gånger dagligen. Mediantiden för behandling, för alla patienter som fortfarande stod på behandling vid minst 5 års uppföljning (n=205), var 59 månader (intervall 28-66 månader). Behandlingens medianduration för alla patienter vid 7 års uppföljning var 29,8 månader (intervall < 1-92,9 månader).

Effekt erhöles i samtliga dasatinibs behandlingsgrupper med dosering en gång dagligen, vilket visar att effekten var jämförbar med (ej lägre än) effekten av doseringen två gånger dagligen vad gäller det primära effektmåttet (skillnad i MCyR 1,9%; 95% konfidensintervall [-6,8%-10,6%]); men behandlingsregimen 100 mg en gång dagligen uppvisade bättre säkerhet och tolerabilitet. Effekresultaten redovisas i tabellerna 8 och 9.

Tabell 8: Effekten av SPRYCEL i fas III dosoptimeringsstudien: imatinib-resistenta eller -intoleranta patienter med KML i kronisk fas (2-årsresultat)^a

Alla patienter	n=167
Imatinib-resistenta patienter	n=124
Hematologisk svarsfrekvens^b (%) (95% KI)	
CHR	92% (86-95)
Cytogenetiskt svar^c (%) (95% KI)	
MCyR	
Alla patienter	63% (56-71)
Imatinib-resistenta patienter	59% (50-68)
CCyR	
Alla patienter	50% (42-58)
Imatinib-resistenta patienter	44% (35-53)
Betydande molekyllärt svar hos patienter som uppnår CCyR^d (%) (95% KI)	
Alla patienter	69% (58-79)
Imatinib-resistenta patienter	72% (58-83)

^a Resultat vid rekommenderad startdos 100 mg en gång dagligen.

^b Hematologiska svarkriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor): Fullständigt hematologiskt svar (CHR) (KML i kronisk fas): WBC ≤ det institutionella övre normala gränsvärdet, trombocyter <450.000/mm³, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, <5% myelocyter plus metamyelocyter n perifert blod, <20% basofiler i perifert blod, och inget extramedullärt engagemang.

^c Cytogenetiska svarkriterier: fullständigt (0% Ph+ metafaser) eller partiellt (>0%–35%). MCyR (0%–35%) innefattar både fullständigt och partiellt svar.

^d Kriterier för betydande molekyllärt svar: Definieras som BCR-ABL/kontrolltranskript ≤0,1% analyserat med RQ-PCR i perifert blod.

Tabell 9: Långtidseffekten av SPRYCEL i fas III dosoptimeringsstudien: imatinib-resistenta eller -intoleranta patienter med KML i kronisk fas ^a

	Minsta uppföljningsperiod			
	1 år	2 år	5 år	7 år
Betydande molekyllärt svar				
Alla patienter	NA	37% (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)
Imatinib-resistenta patienter	NA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)
Imatinib-intoleranta patienter	NA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)
Progressionsfri överlevnad^b				
Alla patienter	90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Imatinib-resistenta patienter	88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Imatinib-intoleranta patienter	97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Total överlevnad				
Alla patienter	96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Imatinib-resistenta patienter	94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Imatinib-intoleranta patienter	100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Resultat vid rekommenderad startdos 100 mg en gång dagligen.

^b Progression definierades som ökande antal vita blodkroppar, avsaknad av CHR eller MCyR, $\geq 30\%$ ökning av Ph+ metafaser, konfirmerad accelererad fas/blastisk fas, eller död. Progressionsfri överlevnad analyserades utifrån avsikt att behandla-principen och patienterna följdes upp till och med biverkningar inklusive efterföljande terapi.

Andelen patienter som bibehöll MCyR i 18 månader var 93% (95% KI: [88%-98%]) för de som behandlades med dasatinib 100 mg en gång dagligen baserat på Kaplan-Meier-beräkningar.

Effekten utvärderades även hos patienter som var intoleranta mot imatinib. Hos denna patientgrupp som fick 100 mg en gång dagligen uppnåddes MCyR hos 77% och CCyR hos 67%.

Studie 2

I studien med KML i avancerad fas och Ph+ALL, var det primära effektmåttet MaHR. Totalt randomiserades 611 patienter till antingen dasatinib 140 mg en gång dagligen eller 70 mg två gånger dagligen. Behandlingens medianduration var cirka 6 månader (intervall 0,03-31 månader).

Doseringen en gång dagligen gav en effekt som var jämförbar med (ej lägre än) doseringen två gånger dagligen vad gäller det primära effektmåttet (skillnad i MaHR 0,8%; 95% konfidensintervall [-7,1% -8,7%]); men behandlingsregimen 140 mg en gång dagligen uppvisade bättre säkerhet och tolerabilitet.

Svarsfrekvenserna redovisas i tabell 10.

Tabell 10: Effekten av SPRYCEL i fas III dosoptimeringsstudien: KML i avancerad fas och Ph+ ALL (2-årsresultat)^a

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

^a Resultat vid rekommenderad startdos 140 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

^b Hematologiska svarkriterier (alla svar bekräftade efter 4 veckor): Betydande hematologiskt svar (Major Haematologic Response = MaHR) = fullständigt hematologiskt svar (Complete Haematologic Response = CHR) + inga tecken på leukemi (No Evidence of Leukemia = NEL).

CHR: WBC ≤ det institutionella övre normala gränsvärdet, ANC ≥ 1,000/mm³, trombocyter ≥ 100,000/mm³, inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, laster i benmärg ≤ 5%, < 5% myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, < 20% basofiler i perifert blod och inget extramedullärt engagemang.

NEL: samma kriterier som för CHR men ANC ≥ 500/mm³ och < 1,000/mm³, eller trombocyter ≥ 20,000/mm³ och ≤ 100,000/mm³.

^c MCyR innefattar både fullständigt (0% Ph+ metaphases) och partiellt (> 0%-35%) svar.

KI = konfidensintervall; ULN (Upper Limit of Normal range) = övre normala gränsvärdet.

Hos patienter med KML i accelererad fas, som fick 140 mg en gång dagligen, uppnåddes inte mediandurationen för MaHR och total överlevnad. Median PFS var 25 månader.

Hos patienter med KML i myeloid blastfas, som behandlades med 140 mg en gång dagligen, var mediandurationen för MaHR 8 månader, median-PFS var 4 månader och median total överlevnad var 8 månader. Hos patienter med KML i lymfoid blastfas som behandlades med 140 mg en gång dagligen var mediandurationen för MaHR 5 månader, median-PFS var 5 månader och median total överlevnad var 11 månader.

Hos patienter med Ph+ ALL, som behandlades med 140 mg en gång dagligen, var mediandurationen för MaHR 5 månader, median-PFS var 4 månader och median total överlevnad var 7 månader.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för SPRYCEL för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för Philadelphia-kromosom (BCR-ABL-translokation)-positiv KML och Philadelphia-kromosom (BCR-ABL-translokation)-positiv akut lymfatisk leukemi (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dasatinibs farmakokinetik utvärderades hos 229 vuxna friska försökspersoner och hos 84 patienter.

Absorption

Dasatinib absorberas snabbt hos patienter efter peroral administrering, med maximal koncentration efter 0,5-3 timmar. Efter peroral administrering är ökningen i medelxponering (AUC_τ) ungefärligt proportionell mot dosökningen för doser mellan 25 mg och 120 mg två gånger dagligen. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för dasatinib är cirka 5-6 timmar hos patienter.

Data från friska frivilliga försökspersoner som fick en enkeldos på 100 mg dasatinib 30 minuter efter en fettrik måltid visade på en 14%-ig ökning i dasatinibs genomsnittliga AUC. En måltid med lågt fettinnehåll 30 minuter före intag av dasatinib resulterade i en ökning på 21% av dasatinibs genomsnittliga AUC. De observerade effekterna av matintag avspeglar inte kliniskt relevanta förändringar i exponering.

Distribution

Hos patienter har dasatinib en stor, skenbar distributionsvolym (2 505 l), vilket tyder på att läkemedlet har en omfattande distribution i det extravaskulära rummet. Vid kliniskt relevanta koncentrationer av dasatinib var bindningen till plasmaproteiner cirka 96%, baserat på resultat från försök *in vitro*.

Metabolism

Dasatinib metaboliseras i stor utsträckning hos människa; ett flertal enzymer är involverade i bildningen av metaboliterna. Hos friska försökspersoner som fick 100 mg av [¹⁴C]-märkt dasatinib, svarade oförändrad dasatinib för 29% av den cirkulerande radioaktiviteten i plasma. Plasmakoncentrationen och uppmätt *in vitro*-aktivitet indikerar att det är osannolikt att dasatinibs metaboliter skulle spela någon betydande roll i produktens iakttagna farmakologiska profil. CYP3A4 är ett av de viktigaste enzymen för metaboliseringen av dasatinib.

Eliminering

Utsöndringen sker huvudsakligen i faeces i form av metaboliter. Efter en peroral enkeldos av [¹⁴C]-märkt dasatinib utsöndrades cirka 89% av dosen inom 10 dagar – 4% av radioaktiviteten återfanns i urinen och 85% i faeces. Oförändrad dasatinib svarade för 0,1% av dosen i urinen och för 19% av dosen i faeces; övrig del av dosen var i form av metaboliter.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på dasatinibs farmakokinetik efter en enkeldos utvärderades för åtta patienter med måttligt nedsatt leverfunktion som erhållit en dos på 50 mg och för fem patienter med svårt nedsatt leverfunktion som erhållit en dos på 20 mg jämfört med friska personer som erhållit en dasatinibdos på 70 mg. Medelvärden av C_{max} och AUC för dasatinib, justerat för 70 mg-dosen, minskade med 47% respektive 8% för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion. För patienter med svårt nedsatt leverfunktion minskade medelvärden av C_{max} och AUC för dasatinib, justerat för 70 mg-dosen, med 43% respektive 28% jämfört med patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Dasatinib och dess metaboliter utsöndras minimalt via njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dasatinibs icke-kliniska säkerhetsprofil utvärderades i en rad *in vitro*- och *in vivo*-studier med mus, råtta, apa och kanin.

De huvudsakliga toxiska effekterna uppträdde i det gastrointestinala systemet, det hematopoetiska systemet och lymfsystemet. Gastrointestinal toxicitet var dosbegränsande hos råtta och apa, då tarmarna utgjorde ett konsekvent målorgan. Hos råtta åtföljdes minimala till små minskningar i erytrocytparametrarna av benmärgsförändringar; och liknande förändringar inträffade med lägre incidens hos apa. Lymfoid toxicitet hos råtta bestod av uttömning av lymfa från lymfkörtlarna, mjälten och tymus samt minskad vikt hos lymforganen. Förändringarna i det gastrointestinala systemet, det hematopoetiska systemet och lymfsystemet var reversibla efter behandlingsstopp.

Njurförändringar hos apor som behandlades i upp till 9 månader begränsades till en ökning av njurmineralisering. Kutan blödning iaktogs vid en akut, oral enkeldosstudie hos apa men sågs varken hos apa eller råtta i studier med upprepade doser. Hos råtta hämmade dasatinib trombocyttaggregationen *in vitro* och förlängde blödningstiden i ytterhuden *in vivo*, men framkallade inte någon spontan blödning.

Dasatinibs aktivitet *in vitro* i hERG- och Purkinjetrådsanalyser tyder på en potential att förlänga den kardiella ventrikulära repolariseringen (QT-intervallet). I en enkeldosstudie *in vivo* hos fjärravlästa apor som var vid medvetande fanns emellertid inga förändringar i QT-intervallet eller EKG-vågorna.

Dasatinib var inte mutagen i bakteriecellsanalyser *in vitro* (Ames test) och var inte genotoxisk i en mikrokärntest *in vivo* på råttor. Dasatinib var klastogen *in vitro* på ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler) under delning.

Dasatinib påverkade inte den manliga eller kvinnliga fertiliteten i en konventionell studie på råttor av fertilitet och tidig embryonal utveckling, men inducerade embryonal dödlighet vid doser ungefärligen motsvarande de kliniskt använda på människa. I studier av embryofetal utveckling framkallade dasatinib på samma sätt embryonal dödlighet med relaterade minskningar i kullarnas storlek hos råttor så väl som skelettförändringar hos både rått- och kaninfoster. Dessa effekter uppträdde i doser som inte framkallade toxicitet hos moderdjuret, vilket indikerar att dasatinib är ett selektivt reproduktionstoxiskt ämne från implantationen till och med organogenesen.

Hos mus framkallade dasatinib dosrelaterad immunosuppression som effektivt kunde hanteras med dosminskning och/eller en ändring i doseringsschemat. Dasatinib hade fototoxisk potential i en *in vitro* fototoxicitetstest på musfibroblaster med upptag av neutralrött. Dasatinib ansågs vara icke-fototoxisk *in vivo* efter en peroral enkeldos till hårlösa honnöss med upp till 3 gånger så höga exponeringar som hos människa efter administrering av rekommenderad terapeutisk dos (baserat på AUC).

I en tvåårig carcinogenicitetsstudie på råttor administrerades orala doser av dasatinib på 0,3; 1 eller 3 mg/kg/dag. Den högsta dosen gav en plasmaexponeringsnivå (AUC) som i stort sett var överensstämmande med den humana exponeringen vid det rekommenderade startdosintervallet 100-140 mg/dagligen. Man erhöll en statistiskt signifikant ökning av den kombinerade incidensen av skivepitelcancer och papillom i livmodern och livmoderhalsen för honråttor som fått höga doser, och prostataadenom för hanråttor som fått låga doser. Det är inte känt vilken relevans resultaten från carcinogenicitetsstudien på råttor har för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid
Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg filmdragerade tabletter

Aluminium-/aluminiumblister (kalenderblister eller perforerade endosblister).

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande polypropenförslutning.

Kartong som innehåller 56 filmdragerade tabletter i 4 kalenderblister om 14 filmdragerade tabletter var.

Kartong som innehåller 60 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Kartong som innehåller en burk med 60 filmdragerade tabletter.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg, 140 mg filmdragerade tabletter

Aluminium-/aluminiumblister (perforerade endosblister).

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande polypropenförslutning.

Kartong som innehåller 30 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Kartong som innehåller en burk med 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

De filmdragerade tablettarna består av en tablettkärna omgiven av en filmdragering för att förhindra att vårdpersonal exponeras för den aktiva substansen. Om de filmdragerade tablettarna oavsiktligt skulle krossas eller gå sönder skall sjukvårdspersonal vid kassering använda engångshandskar för kemoterapiändamål för att minimera risken för hudexponering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SPRYCEL 20 mg filmdragerade tabletter

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg filmdragerade tabletter

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg filmdragerade tabletter

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg filmdragerade tabletter

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg filmdragerade tabletter

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg filmdragerade tabletter

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 november 2006

Datum för den senaste förnyelsen: 15 juli 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

▪ Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

▪ Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan skall lämnas in:

- på begäran av den europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG OCH BURKENS ETIKETT
YTTERKARTONG FÖR BLISTER**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

SPRYCEL 20 mg filmdragerade tabletter
dasatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg dasatinib (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter
60 x 1 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Ytterkartong:
Utg.dat
Burkens etikett:
EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/363/004 - 56 filmdragerade tabletter (blister)
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 filmdragerade tabletter (endosblister)
EU/1/06/363/001 - 60 filmdragerade tabletter (burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Ytterkartong:
Lot
Burkens etikett:
Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong:
sprycel 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ytterkartong:
Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ytterkartong:
PC:
SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SPRYCEL 20 mg tabletter
dasatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

kalenderförpackning:

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG OCH BURKENS ETIKETT
YTTERKARTONG FÖR BLISTER**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

SPRYCEL 50 mg filmdragerade tabletter
dasatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg dasatinib (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter
60 x 1 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Ytterkartong:
Utg.dat
Burkens etikett:
EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/363/005 - 56 filmdragerade tabletter (blister)
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 filmdragerade tabletter (endosblister)
EU/1/06/363/002 - 60 filmdragerade tabletter (burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Ytterkartong:
Lot
Burkens etikett:
Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong:
sprycel 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ytterkartong:
Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ytterkartong:
PC:
SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SPRYCEL 50 mg tabletter
dasatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

kalenderförpackning:

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG OCH BURKENS ETIKETT
YTTERKARTONG FÖR BLISTER**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

SPRYCEL 70 mg filmdragerade tabletter
dasatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 70 mg dasatinib (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter
60 x 1 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Ytterkartong:
Utg.dat
Burkens etikett:
EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/363/006 - 56 filmdragerade tabletter (blister)
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 filmdragerade tabletter (endosblister)
EU/1/06/363/003 - 60 filmdragerade tabletter (burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Ytterkartong:
Lot
Burkens etikett:
Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong:
sprycel 70 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ytterkartong:
Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ytterkartong:
PC:
SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SPRYCEL 70 mg tabletter
dasatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

kalenderförpackning:

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG OCH BURKENS ETIKETT
YTTERKARTONG FÖR BLISTER**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SPRYCEL 80 mg filmdragerade tabletter
dasatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg dasatinib (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 x 1 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Ytterkartong:
Utg.dat
Burkens etikett:
EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 filmdragerade tabletter (endosblister)
EU/1/06/363/012 - 30 filmdragerade tabletter (burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Ytterkartong:
Lot
Burkens etikett:
Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong:
sprycel 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ytterkartong:
Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ytterkartong:
PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SPRYCEL 80 mg tabletter
dasatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG OCH BURKENS ETIKETT
YTTERKARTONG FÖR BLISTER**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SPRYCEL 100 mg filmdragerade tabletter
dasatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg dasatinib (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 x 1 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Ytterkartong:
Utg.dat
Burkens etikett:
EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 filmdragerade tabletter (endosblister)
EU/1/06/363/010 - 30 filmdragerade tabletter (burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Ytterkartong:
Lot
Burkens etikett:
Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong:
sprycel 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ytterkartong:
Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ytterkartong:
PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SPRYCEL 100 mg tabletter
dasatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG OCH BURKENS ETIKETT
YTTERKARTONG FÖR BLISTER**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SPRYCEL 140 mg filmdragerade tabletter
dasatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 140 mg dasatinib (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 x 1 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Ytterkartong:
Utg.dat
Burkens etikett:
EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 filmdragerade tabletter (endosblister)
EU/1/06/363/014 - 30 filmdragerade tabletter (burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Ytterkartong:
Lot
Burkens etikett:
Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong:
sprycel 140 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ytterkartong:
Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ytterkartong:
PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SPRYCEL 140 mg tabletter
dasatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad SPRYCEL är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar SPRYCEL
3. Hur du tar SPRYCEL
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SPRYCEL ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad SPRYCEL är och vad det används för

SPRYCEL innehåller den aktiva substansen dasatinib. Detta läkemedel används för att behandla kronisk myeloisk leukemi (KML) hos vuxna. Leukemi är en cancersjukdom i de vita blodkropparna. De vita blodkropparna hjälper i vanliga fall kroppen att bekämpa infektioner. Kronisk myeloisk leukemi är en form av leukemi där de vita blodkroppar som kallas granulocyter börjar bildas okontrollerat. SPRYCEL hämmar tillväxten av dessa leukemiska celler.

SPRYCEL används också för att behandla Philadelphia-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL), och lymfoid blastisk KML hos vuxna som inte svarat på tidigare behandling. ALL är en form av leukemi där de vita blodkroppar som kallas lymfocyter bildas för fort och lever för länge. SPRYCEL hämmar tillväxten av dessa leukemiska celler.

Fråga din läkare om du undrar hur SPRYCEL verkar eller varför detta läkemedel har skrivits ut till dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar SPRYCEL

Ta inte SPRYCEL

- om du är **allergisk** mot dasatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du tror att du kan vara allergisk, fråga din läkare om råd.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar SPRYCEL.

- om du behandlas med **läkemedel som är blodförtunnande** eller förhindrar blodproppar (se "Andra läkemedel och SPRYCEL")

- om du har en lever- eller hjärtsjukdom, eller om du haft en sådan
- om du **får andningssvårigheter, bröstsmärtor eller hosta** när du tar SPRYCEL. Det kan vara tecken på vätskeansamling i lungorna eller bröstkorgen (vilket kan inträffa oftare för patienter som är 65 år eller äldre), eller bero på förändringar i blodkärlen som försörjer lungorna
- om du någonsin haft eller nu kan ha en hepatit B-infektion. Skälet till detta är att SPRYCEL kan orsaka att din hepatit B blir aktiv igen, vilket i vissa fall kan vara dödligt. Patienter kommer att kontrolleras noggrant av sin läkare avseende tecken på denna infektion innan behandlingen påbörjas.

Du kommer att kontrolleras regelbundet av din läkare för att avgöra om SPRYCEL har önskad effekt. Du kommer också att regelbundet lämna blodprov när du tar SPRYCEL.

Barn och ungdomar

SPRYCEL rekommenderas inte för patienter under 18 år. Erfarenheten av behandling med SPRYCEL i denna åldersgrupp är begränsad.

Andra läkemedel och SPRYCEL

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

SPRYCEL bearbetas huvudsakligen i levern. Vissa läkemedel kan påverka effekten av SPRYCEL när de används samtidigt.

Följande läkemedel ska inte användas samtidigt med SPRYCEL:

- ketokonazol, itrakonazol - dessa är **läkemedel mot svampsjukdomar**
- erytromycin, klaritromycin, telitromycin - dessa är **antibiotika**
- ritonavir - detta är ett **läkemedel mot virussjukdomar**
- dexametason - detta är en **kortikosteroid**
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital - dessa är för behandling av **epilepsi**
- rifampicin - detta är för behandling av **tuberkulos**
- famotidin, omeprazol - dessa är läkemedel som **hämmer magsyraproduktion**
- Johannesört - ett receptfritt naturläkemedel som används för behandling av **depression** och andra tillstånd (även känt som *Hypericum perforatum*)

Använd inte läkemedel som neutraliserar magsyra (**antacida** som t ex aluminiumhydroxid eller magnesiumhydroxid) från **2 timmar före till 2 timmar efter intag av SPRYCEL**.

Tala om för läkare om du tar **läkemedel som är blodförtunnande** eller förhindrar blodproppar.

SPRYCEL med mat och dryck

Ta inte SPRYCEL tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid, **tala omedelbart om det för din läkare**.

SPRYCEL ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Din läkare kommer att diskutera eventuella risker med att ta SPRYCEL under graviditet.

Både kvinnor och män kommer att rekommenderas att använda effektiv preventivmetod under behandling med SPRYCEL.

Berätta för din läkare om du ammar. Amningen bör avbrytas om du behandlas med SPRYCEL.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du får biverkningar som yrsel och dimsyn, var särskilt försiktig vid bilkörning eller användning av maskiner. Det är inte känt om SPRYCEL påverkar förmågan att köra fordon eller använda maskiner.

SPRYCEL innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar SPRYCEL

SPRYCEL kommer bara att ordineras till dig av läkare med erfarenhet av behandling av leukemi. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. SPRYCEL ordineras till vuxna.

Den rekommenderade startdosen för patienter med KML i kronisk fas är 100 mg en gång dagligen.

Den rekommenderade startdosen för patienter med KML i accelererad fas eller blastkris eller Ph+ ALL är 140 mg en gång dagligen.

Ta tabletterna vid samma tidpunkt varje dag.

Beroende på hur du svarar på behandlingen kan din läkare rekommendera en högre eller lägre dos. Behandlingen kan även tillfälligt avbrytas. För högre eller lägre dosering kan det bli nödvändigt att kombinera tabletter av olika styrka.

Tabletterna kan vara förpackade i kalenderblister. Dessa är blister som visar veckodagarna. Pilar visar vilken tablett som du ska ta närmast enligt ditt behandlingsschema.

Hur du tar SPRYCEL

Svälj tabletterna hela. Krossa dem inte. De kan tas med eller utan mat.

Särskilda instruktioner vid hantering av SPRYCEL

Det är osannolikt att SPRYCEL-tabletterna går sönder. Om detta ändå skulle inträffa, ska andra personer än patienten använda handskar vid hanteringen av SPRYCEL.

Hur länge man ska ta SPRYCEL

Ta SPRYCEL varje dag tills din läkare säger åt dig att sluta. Se till att du tar SPRYCEL så länge som det ordinerats.

Om du har tagit för stor mängd av SPRYCEL

Kontakta din läkare **omedelbart** om du av misstag tagit för många tabletter. Du kan behöva medicinsk vård.

Om du har glömt att ta SPRYCEL

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos som vanligt enligt ordinationen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande kan vara tecken på allvarliga biverkningar:

- om du har bröstsmärta, svårigheter att andas, hosta, svimningsanfall
- om du får **oväntade blödningar eller blåmärken** utan att ha skadat dig
- om du märker blod i uppkastningar, avföring eller urin, eller om avföringen är svartfärgad
- om du får **tecken på infektion**, t ex feber eller svår frossa
- om du får feber, ont i munnen eller halsen, blåsor eller fjällning av hud och/eller slemhinnor

Kontakta omedelbart din läkare om du märker något av ovanstående.

Mycket vanliga biverkningar (kan inträffa hos fler än 1 av 10 personer)

- **Infektioner** (inklusive infektioner orsakade av bakterier, virus och svampar)
- **Hjärta och lungor:** andfäddhet
- **Problem med matsmältning:** diarré, illamående, kräkningar
- **Hud, hår, ögon, allmänna symptom:** hudutslag, feber, svullnad i ansiktet, händer och fötter, huvudvärk, trötthet eller svaghet, blödningar
- **Smärta:** muskelvärk, ont i magen (buken)
- **Tester kan visa:** lågt antal blodplättar, lågt antal vita blodkroppar (neutropeni), blodbrist, vätska runt lungorna.

Vanliga biverkningar (kan inträffa hos upp till 1 av 10 personer)

- **Infektioner:** lunginflammation, herpesvirusinfektion, övre luftvägsinfektion, allvarlig infektion i blod eller vävnader (inklusive sällsynta fall med dödlig utgång)
- **Hjärta och lungor:** hjärtklappning, oregelbundna hjärtslag, hjärtsvikt, störd hjärtfunktion, högt blodtryck, förhöjt blodtryck i lungorna, hosta
- **Matsmältningsbesvär:** aptitstörningar, smakstörningar, väderspänning eller utspänd buk, inflammation i tjocktarmen, förstoppning, halsbränna, munsår, viktökning, viktnedgång, magsäcksinflammation
- **Hud, hår, ögon, allmänt:** stickningar i huden, klåda, torr hud, akne, inflammation i huden, bestående oljud i öronen, håravfall, överdriven svettning, synproblem (inklusive dimsyn och synförändring), ögontorrhet, blåmärken, depression, sömnlöshet, blodvallning, yrsel, blåmärken, anorexi (aptitlöshet), sömnlöshet, generaliserat ödem
- **Smärta:** ledvärk, muskelsvaghet, smärtor i bröstkorget, värk runt händer och fötter, frossa, stelhet i muskler och leder, muskelkramp
- **Tester kan visa:** vätska runt hjärtat, vätska i lungorna, oregelbunden hjärtrytm, febril neutropeni, blödning i magtarmkanalen, höga halter av urinsyra i blodet

Mindre vanliga biverkningar (kan inträffa hos upp till 1 av 100 personer)

- **Hjärta och lungor:** hjärtinfarkt (ibland med dödlig utgång), inflammation i hjärtsäcken, oregelbundna hjärtslag, bröstsmärta på grund av minskad blodförsörjning av hjärtat (kärlkramp), lågt blodtryck, sammandragning av luftvägarna vilket kan orsaka andningssvårigheter, astma, ökat blodtryck i lungornas artärer (blodkärl)
- **Matsmältningsbesvär:** inflammation i bukspottkörteln, magsår, inflammation i matstrupen, svullen mage (buk), sår i ändtarmens slemhinna, sväljsvårigheter, inflammation i gallblåsan, blockering av gallgångarna, gastroesofageal reflux (ett tillstånd där syra och annat maginnehåll kommer tillbaka upp i halsen)
- **Hud, hår, ögon, allmänt:** allergisk reaktion inklusive ömhet, knölig hudrodnad (knölros), ängslan, förvirring, humörsvägningar, minskad sexualdrift, svimning, skakningar, inflammation i ögat som kan ge rödhet och smärta, en hudsjukdom karakteriserad av ömmande, röda, skarpt avgränsade och upphöjda hudfläckar med hastig uppkomst av feber och förhöjda värden av vita blodkroppar (neutrofil dermatos), hörselnedsättning, ljuskänslighet, synnedsättning, ökat tårflöde, förändrad hudfärg, inflammation i hudens fettvävnad, sår på huden, blåsbildning på huden, nagelproblem, hårrubbningar, hand-fot-syndrom, njursvikt, påverkad urineringsfrekvens, bröstförstoring hos män, menstruationsrubbningar, generell svaghet och obehagskänsla, låg sköldkörtelfunktion, balansproblem vid gång, osteonekros (ett tillstånd där skelettben dör och kollapsar på grund av försämrad blodförsörjning), ledinflammation, hudsvullnad var som helst på kroppen
- **Smärta:** inflammation i blodkärlen som kan orsaka rödhet, ömhet och svullnad, seninflammation (tendit)
- **Hjärna:** minnesförlust
- **Tester kan visa:** onormala blodvärden och möjligvis försämrad njurfunktion orsakad av restprodukter av den sönderfallande tumören (tumörlyssyndrom), låga värden av albumin i blodet, låga nivåer av lymfocyter (en typ av vita blodkroppar) i blodet, höga kolesterolvärden, svullna lymfkörtlar, blödningar i hjärnan, oregelbundenhet i de elektriska impulserna till hjärtat, förstorat hjärta, inflammation i levern, protein i urinen, förhöjda värden av kreatininfosfokinase (ett enzym som huvudsakligen återfinns i hjärtat, hjärnan och skelettmuskulaturen), förhöjda

värden av troponin (ett enzym som huvudsakligen finns i hjärt- och skelettmusklerna), förhöjt gamma-glutamyltransferas (ett enzym som huvudsakligen finns i levern)

Sällsynta biverkningar (kan inträffa hos upp till 1 av 1 000 personer)

- **Hjärta och lungor:** förstörd högre hjärtkammare, hjärtmuskelinflammation, den sammanlagda effekten av olika tillstånd som blockerar hjärtats blodtillförsel (akut hjärtsyndrom), hjärtstillestånd (stopp av blodflödet från hjärtat), kranskärlssjukdom, inflammation i vävnaden som täcker hjärtat och lungorna, blodproppar, blodproppar i lungorna
- **Matsmältningsbesvär:** minskat upptag av viktiga näringsämnen, såsom proteiner, från magtarmkanalen, tarmvred, analfistel (en onormal öppning från anus till huden runt anus), nedsatt njurfunktion, diabetes
- **Hud, hår, ögon, allmänt:** kramper, inflammation i synnerven vilket kan orsaka fullständig eller partiellt synbortfall, blå-violetta fläckar på huden, onormalt hög sköldkörtelfunktion, inflammation i sköldkörteln, ataxi (ett tillstånd förknippat med bristande muskulär koordination), gångsvårigheter, missfall, inflammation i hudens blodkärl, hudfibros
- **Hjärna:** stroke, tillfälliga händelser av störd funktion i nervsystemet orsakad av minskat blodflöde, ansiktsförslamning, demens

Andra rapporterade biverkningar (ingen känd frekvens) inkluderar:

- inflammatoriska förändringar i lungorna
- blödning i mage eller tarm som kan leda till döden
- återkomst (reakivering) av hepatit B-infektion när du tidigare haft hepatit B (en leverinfektion)
- en reaktion med feber, blåsor på huden och sår på slemhinnorna
- Njursjukdomar med symtom inkluderande ödem och onormala laboratorietestresultat såsom protein i urinen och låg proteinhalt i blodet.

Din läkare kommer att undersöka om du har några av dessa biverkningar under din behandling.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, **tala med läkare eller apotekspersonal**. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur SPRYCEL ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burkens etikett, blistret eller kartongen efter "EXP" eller "Utg.dat". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dasatinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg eller 140 mg dasatinib (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är:
 - *Tablettkärna:* laktosmonohydrat (se avsnitt 2 "Vad du behöver veta innan du tar SPRYCEL"), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat

- *Filmdragering*: hypromellos, titandioxid, makrogol 400

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

SPRYCEL 20 mg: den filmdragerade tabletten är vit till benvit, bikonvex, rund och märkt med "BMS" på ena sidan och "527" på den andra sidan.

SPRYCEL 50 mg: den filmdragerade tabletten är vit till benvit, bikonvex, oval och märkt med "BMS" på ena sidan och "528" på den andra sidan.

SPRYCEL 70 mg: den filmdragerade tabletten är vit till benvit, bikonvex, rund och märkt med "BMS" på ena sidan och "524" på den andra sidan.

SPRYCEL 80 mg: den filmdragerade tabletten är vit till benvit, bikonvex, triangulär och märkt med "BMS 80" på ena sidan och "855" på den andra sidan.

SPRYCEL 100 mg: den filmdragerade tabletten är vit till benvit, bikonvex, oval och märkt med "BMS 100" på ena sidan och "852" på den andra sidan.

SPRYCEL 140 mg: den filmdragerade tabletten är vit till benvit, bikonvex, rund och märkt med "BMS 140" på ena sidan och "857" på den andra sidan.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg eller 70 mg filmdragerade tabletter finns i kartonger som innehåller 56 filmdragerade tabletter i 4 kalenderblister om 14 filmdragerade tabletter var, och i kartonger som innehåller 60 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister. De finns också i burk med barnsäker förslutning innehållande 60 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller en burk.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg eller 140 mg filmdragerade tabletter finns i kartonger som innehåller 30 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister. De finns också i burk med barnsäker förslutning innehållande 30 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller en burk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: +372 640 1030 Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tfn: +371 67708347 Tfn: + 44 (0800) 731 1736

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.
<http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.