

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

SPRYCEL 20 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 27 mg lactosemonohydrat.

SPRYCEL 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 67,5 mg lactosemonohydrat.

SPRYCEL 70 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 70 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 94,5 mg lactosemonohydrat.

SPRYCEL 80 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 108 mg lactosemonohydrat.

SPRYCEL 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 135,0 mg lactosemonohydrat.

SPRYCEL 140 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 140 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 189 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tablet).

SPRYCEL 20 mg filmoovertrukne tabletter

Hvide til gråligt hvide, bikonvekse, runde filmoovertrukne tabletter med "BMS" printet på den ene side og "527" på den anden.

SPRYCEL 50 mg filmoovertrukne tabletter

Hvide til gråligt hvide, bikonvekse, ovale filmoovertrukne tabletter med "BMS" printet på den ene side og "528" på den anden.

SPRYCEL 70 mg filmoovertrukne tabletter

Hvide til gråligt hvide, bikonvekse, runde filmoovertrukne tabletter med "BMS" printet på den ene side og "524" på den anden.

SPRYCEL 80 mg filmoovertrukne tabletter

Hvide til gråligt hvide, bikonvekse, trekantede filmoovertrukne tabletter med "BMS 80" printet på den ene side og "855" på den anden.

SPRYCEL 100 mg filmoovertrukne tabletter

Hvide til gråligt hvide, bikonvekse, ovale filmoovertrukne tabletter med "BMS 100" printet på den ene side og "852" på den anden.

SPRYCEL 140 mg filmoovertrukne tabletter

Hvide til gråligt hvide, bikonvekse, runde filmoovertrukne tabletter med "BMS 140" printet på den ene side og "857" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

SPRYCEL er indiceret til behandling af voksne patienter med:

- nyligt diagnosticeret Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) kronisk myeloid leukæmi (CML) i den kroniske fase.
- kronisk, accelereret eller blastfase CML, som er resistente eller intolerante over for tidligere behandling, inklusive imatinib.
- Ph+ akut lymfoblastær leukæmi (ALL) og CML i lymfoid blastfase med resistens eller intolerans over for tidligere behandling.

SPRYCEL er indiceret til behandling af pædiatriske patienter med:

- nydiagnosticeret Ph+ CML i den kroniske fase (Ph+ CML-CP) eller Ph+ CML-CP som er resistent eller intolerant overfor tidligere behandlinger, herunder imatinib.
- nydiagnosticeret Ph+ ALL i kombination med kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med leukæmi.

Dosering

Voksne patienter

Anbefalet startdosis ved CML i kronisk fase er 100 mg dasatinib én gang dagligt.

Anbefalet startdosis ved accelereret, myeloid eller lymfoid blastfase CML (fremskreden fase) eller Ph+ ALL er 140 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (Ph+ CML-CP og Ph+ ALL)

Dosering til børn og unge er baseret på legemsvægt (se Tabel 1). Dasatinib administreres oralt en gang dagligt i form af enten SPRYCEL filmoovertrukne tabletter eller SPRYCEL pulver til oral suspension

(se Produktresumé for SPRYCEL pulver til oral suspension). Dosis bør genberegnes hver tredje måned baseret på ændringer i kropsvægten, eller oftere om nødvendigt. Tabletten anbefales ikke til patienter, der vejer mindre end 10 kg; pulveret til oral suspension bør bruges til disse patienter. Det anbefales at basere øgning eller reduktion af dosis på den enkelte patients respons og tolerance. Der er ingen erfaring med SPRYCEL behandling til børn under 1 år.

SPRYCEL filmovertrukne tabletter og SPRYCEL pulver til oral suspension er ikke bioækvivalente. Patienter, der er i stand til at synke tabletter og som gerne vil skifte fra SPRYCEL pulver til oral suspension til SPRYCEL tabletter, eller patienter, der ikke er i stand til at synke tabletter, og som gerne vil skifte fra tabletter til oral suspension, kan frit gøre det, såfremt de korrekte doseringsanbefalinger for doseringsformen følges.

Den anbefalede daglige startdosis af SPRYCEL tabletter til pædiatriske patienter er vist i Tabel 1.

Tabel 1: Dosering af SPRYCEL tabletter til patienter med Ph+ CML-CP eller Ph+ ALL.

Legemsvægt (kg) ^a	Daglig dosis (mg)
10 til mindre end 20 kg	40 mg
20 til mindre end 30 kg	60 mg
30 til mindre end 45 kg	70 mg
mindst 45 kg	100 mg

a Tabletten anbefales ikke til patienter, der vejer mindre end 10 kg; pulveret til oral suspension bør bruges til disse patienter.

Behandlingsvarighed

I kliniske studier er behandling med SPRYCEL hos voksne med Ph+ CML-CP, accelereret, myeloid eller lymfoid blastfase (fremskreden fase) CML eller Ph+ ALL og pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP fortsat indtil sygdomsprogression, eller indtil patienten ikke længere tålte behandlingen. Det er ikke undersøgt, hvilken effekt det på lang sigt har på sygdomsforløbet at seponere behandlingen, efter der er opnået cytogenetisk eller molekylært respons [herunder fuldstændigt cytogenetisk respons (CCyR), major molekylært respons (MMR) og MR4,5].

I kliniske studier er behandling med SPRYCEL hos pædiatriske patienter med Ph+ ALL administreret kontinuerligt som supplement til successive serier af standardkemoterapi i højst to år. Hos patienter, der får en efterfølgende stamcelletransplantation, kan SPRYCEL administreres i yderligere et år efter transplantationen.

SPRYCEL findes som 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg og 140 mg filmovertrukne tabletter for at opnå den anbefalede dosis og som pulver til oral suspension (10 mg/ml suspension efter rekonstitution). Dosisstigning eller -reduktion anbefales på baggrund af patientens respons og tolerabilitet.

Dosiseskalering

I kliniske studier med voksne CML- og Ph+ ALL-patienter var dosiseskalering til 140 mg én gang dagligt (CML i kronisk fase) eller 180 mg én gang dagligt (fremskreden CML eller Ph+ ALL) tilladt hos patienter, som ikke opnåede hæmatologisk eller cytogenetisk respons ved den anbefalede startdosis.

Følgende dosiseskaleringer, vist i Tabel 2, anbefales til pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP, som ikke opnår et hæmatologisk, cytogenetisk og molekylært respons på de anbefalede tidspunkter ifølge gældende behandlingsvejledninger, og som tåler behandlingen.

Tabel 2 Dosiseskaleringer for pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP.

	Dosis (maksimum daglig dosis)	
	Stardosis	Eskalering
Tabletter	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Dosiseskalering frarådes til pædiatriske patienter med Ph+ ALL, da SPRYCEL administreres i kombination med kemoterapi til disse patienter.

Dosisjustering ved bivirkninger

Myelosuppression

I kliniske studier er myelosuppression blevet behandlet med dosisafbrydelse, dosisreduktion eller seponering af forsøgsbehandling. Transfusion af trombocytter og røde blodlegemer anvendtes i det omfang, det var relevant. Hos patienter med resistent myelosuppression er hæmatopoietisk vækstfaktor blevet anvendt.

Retningslinjer for dosisændringer hos voksne er opsummeret i Tabel 3 og hos pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP i Tabel 4. Retningslinjer for pædiatriske patienter med Ph+ ALL behandlet i kombination med kemoterapi kan ses i et særskilt afsnit efter tabellerne.

Tabel 3: Dosisjusteringer ved neutropeni og trombocytopeni hos voksne

Voksne med CML i kronisk fase (startdosis 100 mg én gang dagligt)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter < $50 \times 10^9/l$	1 Stop behandling indtil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 50 \times 10^9/l$. 2 Genoptag behandling med den oprindelige startdosis. 3 Ved trombocytter < $25 \times 10^9/l$ og/eller recidiv af ANC < $0,5 \times 10^9/l$ i > 7 dage, gentages trin 1 og behandlingen genoptages med reduceret dosis på 80 mg 1 gang dagligt ved anden episode. Ved tredje episode reduceres dosis til 50 mg én gang dagligt (hos nyligt diagnosticerede patienter) eller seponeres (hos patienter, der har været resistente eller intolerante over for tidligere behandling, inklusive imatinib).
Voksne med accelereret og blastfase CML og Ph+ ALL (startdosis 140 mg én gang dagligt)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter < $10 \times 10^9/l$	1 Undersøg om cytopeni er relateret til leukæmi (marvaspirat eller biopsi). 2 Hvis cytopeni ikke er relateret til leukæmi stoppes behandlingen, indtil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 20 \times 10^9/l$ og genoptages med den oprindelige startdosis. 3 Hvis cytopeni recidiverer, gentages trin 1, og behandlingen genoptages med reduceret dosis på 100 mg én gang dagligt (anden episode) eller 80 mg én gang dagligt (tredje episode). 4 Hvis cytopeni er relateret til leukæmi, skal dosisoptrapning til 180 mg én gang dagligt, overvejes.

ANC: absolut neutrofil

Tabel 4: Dosisjustering for neutropæni og trombocytopeni i pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP.

1. Hvis cytopeni bliver ved i mere end 3 uger, check da om cytopeni er relateret til leukæmien (knoglemarvsaspirat eller -biopsi)	Dosis (maksimal daglig dosis)		
	Oprindelig startdosis	Ettrins dosisreduktion	Totrins dosisreduktion
	Tabletter		
2. Hvis cytopeni ikke er relateret til leukæmi stoppes behandlingen indtil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 75 \times 10^9/l$ og genoptages derefter med den oprindelige startdosis eller ved en nedsat dosis.	40 mg	20 mg	*
	60 mg	40 mg	20 mg
	70 mg	60 mg	50 mg
	100 mg	80 mg	70 mg
3. Hvis cytopeni kommer igen, gentag knoglemarvsaspirat/-biopsi og genoptag behandling ved en lavere dosis.			

ANC: absolut neutrofil tal

*lavere tabletdosis ikke tilgængelig

Hvis grad ≥ 3 neutropeni eller trombocytopeni recidiverer under komplet hæmatologisk respons (CHR) hos pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP, bør SPRYCEL pauseres og kan senere genoptages ved en lavere dosis. Midlertidige dosisreduktioner for intermediære grader af cytopeni og sygdomsrespons kan implementeres efter behov.

For pædiatriske patienter med Ph+ ALL frarådes dosisændringer i tilfælde af grad 1 til 4 hæmatologiske toksiciteter. Hvis neutropeni og/eller trombocytopeni medfører en udsættelse af den næste behandlingsserie på mere end 14 dage, skal behandlingen med SPRYCEL afbrydes og genoptages på samme dosisniveau, når næste behandlingsserie påbegyndes. Hvis neutropeni og/eller trombocytopeni fortsætter, og den næste behandlingsserie udsættes yderligere 7 dage, skal der udføres en knoglemarvsundersøgelse for at vurdere cellularitet og procentdel af blaster. Hvis marvcellulariteten er $<10\%$, skal behandlingen med SPRYCEL afbrydes, indtil $ANC > 500/\mu l$ ($0,5 \times 10^9/l$), hvor behandlingen kan genoptages på fuld dosis. Hvis marvcellulariteten er $>10\%$, kan en genoptagelse af behandlingen med SPRYCEL overvejes.

Ikke-hæmatologiske bivirkninger

Hvis der opstår en moderat, grad 2, ikke-hæmatologisk bivirkning med dasatinib, skal behandlingen afbrydes, indtil bivirkningen er forsvundet eller vendt tilbage til *baseline*. Behandlingen genoptages med samme dosis, hvis det er første tilfælde og med reduceret dosis, hvis bivirkningen er tilbagevendende. Hvis der udvikles alvorlige, grad 3 eller 4, ikke-hæmatologiske bivirkninger med dasatinib, afbrydes behandlingen, indtil bivirkningen er forsvundet. Herefter genoptages behandlingen, eventuelt med reduceret dosis, afhængigt af bivirkningens initiale sværhedsgrad. For patienter med CML i kronisk fase, som fik 100 mg én gang dagligt, anbefales dosisreduktion til 80 mg én gang dagligt med yderligere reduktion fra 80 mg til 50 mg én gang dagligt, hvis det findes nødvendigt. For patienter med CML i fremskreden fase eller Ph+ ALL, som fik 140 mg dagligt, anbefales dosisreduktion til 100 mg én gang dagligt med yderligere reduktion fra 100 mg én gang dagligt til 50 mg én gang dagligt, hvis det findes nødvendigt. Hos pædiatriske patienter med CML-CP med ikke-hæmatologiske bivirkninger bør anbefalingerne for dosisreduktion for hæmatologiske bivirkninger beskrevet ovenfor følges. Hos pædiatriske patienter med Ph+ ALL med ikke-hæmatologiske bivirkninger bør dosis reduceres ét niveau efter behov i henhold til anbefalingerne for dosisreduktion for hæmatologiske bivirkninger beskrevet ovenfor.

Pleuraeffusion

Hvis pleuraeffusion diagnosticeres, skal dasatinib afbrydes, indtil patienten er undersøgt, asymptomatisk eller er vendt tilbage til *baseline*. Hvis episoden ikke bedres inden for ca. en uge, bør behandling med diuretika eller kortikosteroider eller begge dele overvejes (se pkt. 4.4 og 4.8). Efter opklaring af den første episode bør genintroduktion af dasatinib ved det samme dosisniveau overvejes. Efter opklaring af en efterfølgende episode bør genintroduktion af dasatinib ved ét dosisniveau lavere overvejes. Efter opklaring af en alvorlig (grad 3 eller 4) episode kan behandlingen genoptages efter behov ved en reduceret dosis afhængig af bivirkningens initiale sværhedsgrad.

Dosisreduktion for samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere

Samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere og grapefrugtjuice sammen med SPRYCEL skal undgås (se pkt. 4.5). Om muligt skal der vælges et andet samtidigt lægemiddel uden eller med minimalt potentiale for enzymhæmning. Hvis SPRYCEL skal administreres med en potent CYP3A4-hæmmer, skal der overvejes en dosisreduktion til:

- 40 mg dagligt for patienter, der tager SPRYCEL 140 mg dagligt.
- 20 mg dagligt for patienter, der tager SPRYCEL 100 mg dagligt.
- 20 mg dagligt for patienter, der tager SPRYCEL 70 mg dagligt.

For patienter, der tager SPRYCEL 60 mg eller 40 mg dagligt, skal det overvejes at seponere SPRYCEL dosen, indtil CYP3A4-hæmmeren er seponeret, eller at skifte til en lavere dosis med formuleringen pulver til oral suspension (se produktresuméet for SPRYCEL pulver til oral suspension). Sørg for en udvaskningsperiode på cirka 1 uge efter hæmmeren er seponeret, før genoptagelse af SPRYCEL.

Disse reducerede doser af SPRYCEL forventes at justere arealet under kurven (AUC) svarende til, hvad der observeres uden CYP3A4-hæmmere. Der er imidlertid ikke tilgængelige kliniske data med disse dosisjusteringer hos patienter, der får potente CYP3A4-hæmmere. Hvis SPRYCEL ikke tåles efter dosisreduktion, skal enten den potente CYP3A4-hæmmer seponeres, eller behandlingen med SPRYCEL afbrydes, indtil hæmmeren seponeres. Sørg for en udvaskningsperiode på cirka 1 uge efter hæmmeren er seponeret, før dosis af SPRYCEL øges.

Særlige patientgrupper

Ældre

Der er ikke observeret klinisk relevante, aldersrelaterede, farmakokinetiske forskelle hos disse patienter. Specifikke dosisanbefalinger for ældre er ikke nødvendige.

Leverinsufficiens

Patienter med let, moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion kan få den anbefalede startdosis. Dog bør SPRYCEL anvendes med forsigtighed hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Nyreinsufficiens

Der er ikke gennemført kliniske studier med SPRYCEL hos patienter med nedsat nyrefunktion (patienter med en serumkreatinin-koncentration > 3 gange den øvre normalgrænse blev ekskluderet fra studiet med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase, og patienter med en serumkreatinin-koncentration > 1,5 gange den øvre normalgrænse blev ekskluderet i studier med patienter med CML i kronisk fase med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib). Da dasatinib og dets metabolitter har en nyre-clearance < 4%, forventes total-clearance ikke at falde hos patienter med nyreinsufficiens.

Administration

SPRYCEL skal administreres oralt.

For at minimere risikoen for optagelse gennem huden og for at opretholde konsistens i doseringen må de filmovertrukne tabletter ikke knuses, deles eller tygges, men skal synkes hele. Filmovertrukne tabletter bør ikke opløses, da eksponeringen i patienter der får dispergible tabletter er lavere end hos de, der synker en hel tablet. SPRYCEL pulver til oral suspension er også tilgængeligt til pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP og Ph+ ALL samt voksne patienter med CML-CP, der ikke kan synke tabletter.

SPRYCEL kan tages med eller uden mad og bør tages konsekvent enten om morgenen eller om aftenen (se pkt. 5.2). SPRYCEL bør ikke tages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Klinisk relevante interaktioner

Dasatinib er et substrat og en hæmmer af cytochrom P450 (CYP)3A4. Der er derfor risiko for interaktion med andre samtidigt administrerede lægemidler, der primært metaboliseres af eller modulerer aktiviteten af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dasatinib og lægemidler eller stoffer, der er potente CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefrugtjuice), kan øge eksponeringen af dasatinib. Samtidig administration af potent CYP3A4-hæmmer og dasatinib anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dasatinib og lægemidler, der inducerer CYP3A4 (fx dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eller naturlægemidler, der indeholder *Hypericum perforatum*, også kendt som perikon) kan i betydelig grad reducere eksponeringen af dasatinib og dermed øge risikoen for behandlingssvigt. Til patienter, der får dasatinib, bør der derfor vælges alternative midler, der har mindre potentiale for CYP3A4-induktion (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dasatinib og et CYP3A4-substrat kan øge eksponeringen af CYP3A4-substratet. Der bør derfor udvises forsigtighed, når dasatinib administreres samtidigt med CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk indeks, som fx astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil eller sekalealkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dasatinib og en histamin-2 (H₂)-antagonist (fx famotidin), protonpumpe-hæmmer (fx omeprazol) eller aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid kan reducere eksponeringen af dasatinib. H₂-antagonister og protonpumpe-hæmmere frarådes derfor, og aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid-produkter skal administreres op til 2 timer inden eller 2 timer efter administration af dasatinib (se pkt. 4.5).

Særlige patientgrupper

Baseret på resultaterne fra et enkeltdosis farmakokinetisk studie, kan patienter med let, moderat eller alvorlig leverinsufficiens få den anbefalede startdosis (se pkt. 5.2). På grund af begrænsningerne ved dette studie bør der udvises forsigtighed ved administration af dasatinib til patienter med leverinsufficiens.

Vigtige bivirkninger

Myelosuppression

Behandling med dasatinib er forbundet med anæmi, neutropeni og trombocytopeni. Forekomsten er tidligere og hyppigere hos patienter med CML eller Ph⁺ ALL i fremskreden fase end med CML i kronisk fase. Hos voksne patienter med CML eller Ph⁺ ALL i fremskreden fase, behandlet med dasatinib som monoterapi, bør der tages fuldstændigt blodbillede (CBC) ugentligt i de første 2 måneder og herefter hver måned, eller som klinisk indiceret. Hos voksne og pædiatriske patienter med CML i kronisk fase bør der tages fuldstændigt blodbillede hver anden uge i 12 uger, derefter hver tredje måned eller som klinisk indiceret. Hos pædiatriske patienter med Ph⁺ ALL behandlet med dasatinib i kombination med kemoterapi skal der tages CBC før påbegyndelse af hver kemoterapiserie og som klinisk indiceret. Der skal tages CBC'er hver anden dag indtil restitution under konsolideringsserierne af kemoterapi (se pkt. 4.2 og 4.8). Myelosuppression er almindeligvis reversibel og kan oftest håndteres ved midlertidigt at afbryde dasatinib eller ved dosisreduktion.

Blødning

Hos patienter med CML i kronisk fase (n=548) fik 5 patienter (1%), der blev behandlet med dasatinib, grad 3 eller 4 blødning. I kliniske studier med patienter med CML i fremskreden fase, som fik den anbefalede dosis af SPRYCEL (n=304), sås svær blødning i centralnervesystemet (CNS) hos 1% af patienterne. Et tilfælde var letalt og var forbundet med trombocytopeni Common Toxicity Criteria (CTC) grad 4. Der opstod gastrointestinal blødning grad 3 eller 4 hos 6% af patienterne med CML i fremskreden fase, hvilket almindeligvis krævede behandlingsafbrydelser og transfusioner. 2% af patienterne med CML i fremskreden fase oplevede andre grad 3 eller 4 blødninger. De fleste blødningsrelaterede bivirkninger hos disse patienter var typisk forbundet med trombocytopeni grad 3 eller 4 (se pkt. 4.8). Derudover tyder *in vitro* og *in vivo* undersøgelser på, at behandling med SPRYCEL reversibelt påvirker aktiveringen af blodplader.

Der bør udvises forsigtighed, hvis patienten har behov for lægemidler, der hæmmer trombocytfunktionen eller antikoagulantia.

Væskeretention

Dasatinib er forbundet med væskeretention. I det kliniske fase III-studie med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase sås væskeretention grad 3 eller 4 hos 13 patienter (5%) i dasatinib behandlingsgruppen og hos 2 patienter (1%) i imatinib behandlingsgruppen efter mindst 60 måneders opfølgning (se pkt. 4.8). Der forekom svær væskeretention hos 32 patienter (6%) ud af alle patienter med CML i kronisk fase, der fik SPRYCEL ved den anbefalede dosis (n=548). I kliniske studier med patienter med CML eller Ph+ ALL i fremskreden fase, der fik SPRYCEL ved de anbefalede doser (n=304), sås væskeretention grad 3 eller 4 hos 8% af patienterne, inklusive pleura- og perikardieffusion grad 3 eller 4, som blev indberettet hos henholdsvis 7% og 1% af patienterne. Hos disse patienter blev grad 3 eller 4 lungeødem og pulmonal hypertension hver især indberettet hos 1% af patienterne.

Patienter, som udvikler symptomer svarende til pleuraeffusion, fx dyspnø eller tør hoste, skal evalueres ved thorax-røntgen. Pleuraeffusion grad 3 eller 4 kan kræve thoracocentese og iltbehandling. Væskeretentionsbivirkninger håndteredes sædvanligvis ved understøttende tiltag, der omfatter diuretika og kortvarig behandling med steroider (se pkt. 4.2 og 4.8). Hos patienter over 65 år er der større sandsynlighed end hos yngre patienter for at opleve pleuraeffusion, dyspnø, hoste, perikardieffusion og kongestiv hjertesvigt, og disse patienter bør derfor monitoreres omhyggeligt. Tilfælde af chylothorax er også blevet rapporteret hos patienter med pleuraeffusion (se pkt. 4.8).

Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

PAH (præ-kapillær pulmonal arteriel hypertension diagnosticeret med højresidig hjertekateterisation) er blevet rapporteret i forbindelse med dasatinib behandling (se pkt. 4.8). I disse tilfælde blev PAH rapporteret efter initiering af dasatinib behandling, herunder efter mere end et års behandling.

Patienter bør undersøges for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sygdom før initiering af dasatinib behandling. Ekkokardiografi bør foretages ved behandlingsstart hos alle patienter med symptomer på hjertesygdom og bør overvejes hos patienter med risikofaktorer for hjerte- eller lungesygdom. Patienter, som udvikler dyspnø og træthed efter initiering af behandlingen, bør undersøges for almindelig ætiologi inklusive pleuraeffusion, pulmonal ødem, anæmi eller lungeinfiltration. Under disse undersøgelser bør dosis af dasatinib reduceres eller behandlingen afbrydes i overensstemmelse med anbefalingerne for behandling af ikke-hæmatologiske bivirkninger (se pkt. 4.2). Hvis der ikke findes nogen forklaring eller hvis der ikke ses nogen bedring ved dosisreduktion eller -afbrydelse, bør diagnosen PAH overvejes. Diagnosticeringen bør følge almindeligt gældende retningslinjer. Hvis PAH bekræftes, bør dasatinib seponeres permanent. Opfølgning skal udføres i henhold til almindeligt gældende retningslinjer. Hos nogle patienter med PAH blev der observeret bedring af de hæmodynamiske og kliniske parametre efter ophør af dasatinib behandling.

QT-forlængelse

In vitro data tyder på, at dasatinib har potentiale til at forlænge kardiell ventrikulær repolarisering (QT-intervallet) (se pkt. 5.3). Blandt 258 dasatinib behandlede patienter og 258 imatinib behandlede

patienter med mindst 60 måneders opfølgning i fase III-studiet vedrørende nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase rapporteredes QTc-forlængelse som en bivirkning hos 1 patient (< 1%) i hver gruppe. Medianændringerne i QTcF fra *baseline* var 3,0 msek. hos patienter, der blev behandlet med dasatinib, sammenlignet med 8,2 msek. hos patienter, der blev behandlet med imatinib. En patient (< 1%) i hver gruppe havde QTcF > 500 msek. Blandt 865 patienter med leukæmi, der i kliniske fase II-studier blev behandlet med dasatinib, var de gennemsnitlige ændringer fra *baseline* i QTc-intervallet ved Fridericias' metode (QTcF) 4-6 msek.; de øvre 95% konfidensintervaller for alle gennemsnitlige ændringer fra *baseline* var < 7 msek. (se pkt. 4.8).

Blandt de 2.182 patienter med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib, som fik dasatinib i kliniske studier, blev QTc-forlængelse indberettet som bivirkning hos 15 (1%) patienter. 21 af disse patienter (1%) havde QTcF > 500 msek.

Dasatinib bør administreres med forsigtighed til patienter som har, eller kan udvikle, forlængelse af QTc. Dette inkluderer patienter med hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi, patienter med kongenit langt QT-syndrom, patienter der tager antiarytmika eller andre lægemidler, som medfører QT-forlængelse samt kumulative høje doser af anthracyclin. Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi skal korrigeres inden administration af dasatinib.

Hjerte-bivirkninger

Dasatinib er blevet undersøgt i et randomiseret klinisk studie med 519 patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase, som inkluderede patienter med tidligere hjertesygdom. Hjerte-bivirkningerne kongestiv hjerteinsufficiens / kardiell dysfunktion, perikardie-effusion, arytmier, palpitationer, QT-forlængelse og myokardieinfarkt (herunder letalt) blev rapporteret hos patienter, der tog dasatinib. Hjerte-bivirkninger forekom hyppigere hos patienter med risikofaktorer eller hjertesygdom i anamnesen. Patienter med risikofaktorer (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes) eller med hjertesygdom i anamnesen (f.eks. tidligere perkutan koronar intervention, dokumenteret koronararteriesygdom) bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn eller symptomer på nedsat hjertefunktion som f.eks. brystmerter, åndenød og diaforese.

Hvis disse kliniske tegn eller symptomer opstår, tilrådes det at seponere behandlingen med dasatinib og overveje behovet for alternativ CML-specifik behandling. Efter opklaring bør der foretages en funktionel vurdering, inden behandlingen med dasatinib genoptages. Efter lette til moderate bivirkninger ($\leq$ grad 2) kan behandling med dasatinib genoptages med den oprindelige dosis, og efter alvorlige bivirkninger ($\geq$ grad 3) kan behandlingen genoptages med reduceret dosis (se pkt. 4.2). Patienter, der fortsætter behandlingen, bør monitoreres regelmæssigt.

Patienter med ukontrolleret eller betydelig kardiovaskulær sygdom inkluderedes ikke i kliniske studier.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere har været associeret med trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive enkelte indberetningstilfælde for SPRYCEL (se pkt. 4.8). Hvis der opstår laboratoriefund eller kliniske fund associeret med TMA hos patienter, som modtager SPRYCEL, skal behandling med SPRYCEL seponeres, og der skal udføres en grundig evaluering for TMA, inklusive ADAMTS13-aktivitet og anti-ADAMTS13-antistoffer. Hvis der er et forhøjet niveau af anti-ADAMTS13-antistof kombineret med lav ADAMTS13-aktivitet, skal behandling med SPRYCEL ikke genoptages.

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos kroniske bærere af hepatitis B-virus (HBV), efter at patienten har fået en BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmer. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død. Patienten bør testes for HBV-infektion før initiering af behandling med SPRYCEL. En specialist i leversygdomme og i behandling af hepatitis B skal konsulteres, før behandling initieres hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom), og hvis patienten testes HBV-positiv under behandlingen. Bærere af HBV, hvor behandling med SPRYCEL er nødvendig, skal overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion i hele behandlingsperioden og i flere måneder efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

Effekter på vækst og udvikling hos pædiatriske patienter

I pædiatriske studier med SPRYCEL hos imatinib resistente/intolerante pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP og behandlingsnaive pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP efter mindst 2 års behandling blev behandlingsrelaterede bivirkninger associeret med knoglevækst og -udvikling rapporteret hos 6 (4,6%) patienter, hvoraf én var svær i intensitet (grad 3 væksthæmning). Disse 6 tilfælde inkluderede tilfælde af forsinket epifysefusion, osteopeni, væksthæmning og gynækomasti (se pkt. 5.1). Resultaterne er svære at fortolke i konteksten af kroniske sygdomme som CML, og langsigtet opfølgning er påkrævet.

I pædiatriske studier med SPRYCEL i kombination med kemoterapi hos nydiagnosticerede pædiatriske patienter med Ph+ ALL blev der, efter maksimalt 2 års behandling, rapporteret behandlingsrelaterede bivirkninger associeret med knoglevækst og udvikling hos 1 (0,6%) patient. Dette tilfælde var grad 1 osteopeni.

Der er observeret væksthæmning hos pædiatriske patienter behandlet med SPRYCEL i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Efter maksimalt 2 års behandling er der observeret en nedadgående tendens i forventet højde, i samme grad som observeret ved brug af kemoterapi alene, uden påvirkning af forventet vægt og BMI og ingen sammenhæng med hormonelle abnormiteter eller andre laboratorieparametre. Det anbefales at monitorere knoglevækst og -udvikling hos pædiatriske patienter.

Hjælpestoffer

Lactose

Dette produkt indeholder lactosemonohydrat. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aktive substanser der kan øge plasmakoncentrationer af dasatinib

In vitro studier tyder på, at dasatinib er et CYP3A4-substrat. Samtidig brug af dasatinib og lægemidler eller stoffer, der er potente CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefrugtjuice) kan øge eksponeringen af dasatinib. Systemisk administration af en potent CYP3A4-hæmmer frarådes derfor til patienter, der får dasatinib (se pkt. 4.2).

Dasatinibs binding til plasmaproteiner er ca. 96% ved klinisk relevante koncentrationer, baseret på *in vitro* undersøgelser. Der er ikke udført studier til at evaluere dasatinibs interaktion med andre proteinbundne lægemidler. Potentialet for forskydning og dennes kliniske relevans er ukendt.

Aktive substanser der kan reducere plasmakoncentration af dasatinib

Når dasatinib administreredes efter 8 daglige aften-administrationer af 600 mg rifampicin, der er en potent CYP3A4-induktor, faldt AUC af dasatinib med 82%. Andre lægemidler, der inducerer CYP3A4-aktivitet (fx dexamethason, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller naturlægemidler, der indeholder *Hypericum perforatum*, også kendt som perikon), kan øge metabolismen og reducere plasmakoncentrationer af dasatinib. Samtidig brug af potente CYP3A4-induktorer og dasatinib anbefales derfor ikke. Til patienter med behov for rifampicin eller andre CYP3A4-induktorer bør der anvendes alternative lægemidler med mindre enzyminduktionspotentiale. Samtidig brug af dexamethason, en svag CYP3A4-induktor, sammen med dasatinib er tilladt. AUC for dasatinib forventes at blive reduceret med cirka 25% ved samtidig brug af dexamethason, hvilket sandsynligvis ikke vil være klinisk betydningsfuldt.

Histamin-2-antagonister og protonpumpe-hæmmere

Langvarig suppression af mavesyresekretion ved H₂-antagonister eller protonpumpe-hæmmere (fx famotidin og omeprazol) vil sandsynligvis reducere eksponeringen af dasatinib. I et enkelt dosisstudie med raske frivillige reduceredes eksponeringen af dasatinib med 61% efter administration af famotidin 10 timer inden indtagelse af enkelt dosis SPRYCEL. I en undersøgelse med 14 raske forsøgspersoner,

resulterede administration af en enkelddosis på 100 mg SPRYCEL 22 timer efter en dosis på 40 mg omeprazol i 4 dage, ved *steady state* i en reduktion af AUC for dasatinib på 43% og $C_{\max}$ for dasatinib på 42%. Det bør overvejes, at bruge antacida i stedet for H_2 -antagonister eller protonpumpe-hæmmere, til patienter, der er i behandling med SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Antacida

Ikke-kliniske data viser, at dasatinibs opløselighed er pH-afhængig. Ved samtidig brug af aluminumhydroxid-/magnesiumhydroxidantacida og SPRYCEL hos raske frivillige reduceres AUC efter indtagelse af enkelddosis SPRYCEL med 55% og $C_{\max}$ med 58%. Når antacida administreredes 2 timer inden indtagelse af enkelddosis SPRYCEL sås der imidlertid ingen relevante ændringer i koncentration eller eksponeringen af dasatinib. Antacida kan derfor administreres i op til 2 timer inden eller 2 timer efter SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Aktive stoffer, hvis plasmakoncentration kan ændres af dasatinib

Samtidig brug af dasatinib og et CYP3A4-substrat kan øge eksponeringen af CYP3A4-substratet. I et studie med raske frivillige øgede en enkelddosis på 100 mg dasatinib AUC og $C_{\max}$ af simvastatin, der er et kendt CYP3A4-substrat, med henholdsvis 20 og 37%. Det kan ikke udelukkes, at virkningen er større efter flere doser dasatinib. CYP3A4-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (fx astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil eller sekalealkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]), skal derfor administreres med forsigtighed til patienter, der får dasatinib (se pkt. 4.4).

In vitro data indikerer en mulig risiko for interaktioner med CYP2C8-substrater såsom glitazoner.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun blevet udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Både seksuelt aktive mænd og kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektive antikonceptionsmetoder under behandlingen.

Graviditet

Baseret på humane data er dasatinib under mistanke for at medføre medfødte misdannelser, herunder neuralrørsdefekter og skadelige farmakologiske virkninger på fostret, når det anvendes under graviditet. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

SPRYCEL bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med dasatinib. Hvis SPRYCEL anvendes under graviditet, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Der er utilstrækkelig/begrænset information vedrørende udskillelse af dasatinib i human modermælk og brystmælk hos dyr. Fysisk-kemiske og tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data vedrørende dasatinib peger mod, at stoffet udskilles i modermælk, og det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammende barn.

Amning skal ophøre under behandling med SPRYCEL.

Fertilitet

Fertiliteten af han- og hunrotter blev ikke påvirket af behandling med dasatinib i dyrestudier (se pkt. 5.3). Læger og andre sundhedspersoner bør rådgive mandlige patienter af passende alder om de mulige virkninger af SPRYCEL på fertilitet, og denne rådgivning kan inkludere overvejelser omkring deponering af sæd.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

SPRYCEL påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at de kan opleve bivirkninger som fx svimmelhed og sløret syn under behandling med

dasatinib. Det anbefales derfor, at patienten er forsigtig, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Data beskrevet nedenfor afspejler eksponeringen for SPRYCEL som enkeltstofbehandling ved alle doser testet i kliniske studier (N=2.900), inklusive 324 voksne patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase, 2.388 voksne patienter med imatinib resistent eller intolerant CML eller Ph+ ALL i kronisk eller fremskreden fase samt 188 pædiatriske patienter.

Hos 2.712 patienter med enten CML i kronisk fase, CML i fremskreden fase eller Ph+ ALL var medianbehandlingsvarigheden 19,2 måneder (interval 0 til 93,2 måneder). I et randomiseret studie hos patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase var medianbehandlingsvarigheden ca. 60 måneder. Medianbehandlingsvarigheden hos 1.618 voksne patienter med CML i kronisk fase var 29 måneder (interval 0 til 92,9 måneder). Medianbehandlingsvarigheden hos 1.094 voksne patienter med CML eller Ph+ ALL i fremskreden fase var 6,2 måneder (interval 0 til 93,2 måneder). Blandt 188 patienter i pædiatriske studier var medianbehandlingstiden 26,3 måneder (interval 0 til 99,6 måneder). I delmængden af 130 pædiatriske patienter med CML i kronisk fase behandlet med SPRYCEL var medianbehandlingsvarigheden 42,3 måneder (interval 0,1 til 99,6 måneder).

Størstedelen af SPRYCEL behandlede patienter oplevede på et tidspunkt bivirkninger. I den samlede population på 2.712 patienter, der blev behandlet med SPRYCEL, oplevede 520 (19%) bivirkninger, der medførte seponering.

Uanset formulering var den overordnede sikkerhedsprofil af SPRYCEL i den pædiatriske population med Ph+ CML-CP tilsvarende den i den voksne population, med undtagelse af, at der ikke blev rapporteret perikardieansamling, pleuraansamling, pulmonært ødem eller pulmonær hypertension i den pædiatriske population. Af de 130 SPRYCEL behandlede pædiatriske forsøgspersoner med CML-CP oplevede 2 (1,5%) bivirkninger, der førte til seponering.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger, eksklusive unormale laboratorieprøver, indberettedes hos patienter behandlet med SPRYCEL brugt som enkeltstofbehandling i kliniske studier og efter markedsføring (Tabel 5). Disse reaktioner anføres efter organklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5: Tabeloversigt over bivirkninger

Infektioner og parasitære sygdomme	
<i>Meget almindelig</i>	infektion (inklusive bakteriel, viral, mykotisk, ikke-specifik)
<i>Almindelig</i>	pneumoni (inklusive bakteriel, viral og mykotisk), øvre luftvejsinfektion/inflammation, herpes virus infektion (herunder cytomegalovirus (CMV)), enterocolitis, sepsis (inklusive ikke almindelige tilfælde med dødelig udgang)
<i>Ikke kendt</i>	reakivering af hepatitis B
Blod og lymfesystem	
<i>Meget almindelig</i>	myelosuppression (inklusive anæmi, neutropeni, trombocytopeni)
<i>Almindelig</i>	febril neutropeni
<i>Ikke almindelig</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sjælden</i>	“pure red cell” aplasi

Immunsystemet	
<i>Ikke almindelig</i>	overfølsomhed (inklusive erythema nodosum)
<i>Sjælden</i>	anafylaktisk shock
Det endokrine system	
<i>Ikke almindelig</i>	hypothyreoidisme
<i>Sjælden</i>	hypertyreoidisme, tyroiditis
Metabolisme og ernæring	
<i>Almindelig</i>	appetitforstyrrelser ^a , hyperurikæmi
<i>Ikke almindelig</i>	tumorlysesyndrom, dehydrering, hypoalbuminæmi, hyperkolesterolæmi
<i>Sjælden</i>	diabetes mellitus
Psykiske forstyrrelser	
<i>Almindelig</i>	depression, søvnløshed
<i>Ikke almindelig</i>	angst, konfusion, affektlabilitet, nedsat libido
Nervesystemet	
<i>Meget almindelig</i>	hovedpine
<i>Almindelig</i>	neuropati (inklusive perifer neuropati), svimmelhed, dysgeusi, døsigthed
<i>Ikke almindelig</i>	CNS-blødning ^b , synkope, tremor, amnesi, balanceforstyrrelser
<i>Sjælden</i>	cerebrovaskulært attack, transitorisk cerebral iskæmi, krampe, optikusneuritis, paralyse af 7. nerve, demens, ataksi
Øjne	
<i>Almindelig</i>	synsforstyrrelser (inklusive synsforstyrrelser, sløret syn og nedsat syn), tørre øjne
<i>Ikke almindelig</i>	nedsat syn, konjunktivitis, fotofobi, tåreflåd
Øre og labyrint	
<i>Almindelig</i>	tinnitus
<i>Ikke almindelig</i>	høretab, vertigo
Hjerte	
<i>Almindelig</i>	kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens ^c , perikardie-effusion*, arytmi (inklusive takykardi), palpitationer
<i>Ikke almindelig</i>	myokardieinfarkt (inklusive letal udgang)*, forlænget QT i elektrokardiogram*, perikarditis, ventrikulær arytmi (inklusive ventrikulær takykardi), angina pectoris, kardiomegali, abnorme T-takker i elektrokardiogram, forhøjet troponin
<i>Sjælden</i>	cor pulmonale, myokarditis, akut koronarsyndrom, hjertestop, PR-forlængelse i elektrokardiogram, koronararteriesygdom, pleuroperikarditis
<i>Ikke kendt</i>	atrieflimren/hjerteflimren
Vaskulære sygdomme	
<i>Meget almindelig</i>	blødning ^d
<i>Almindelig</i>	hypertension, rødmen
<i>Ikke almindelig</i>	hypotension, tromboflebitis, trombose
<i>Sjælden</i>	dyb venetrombose, emboli, livedo reticularis
<i>Ikke kendt</i>	trombotisk mikroangiopati
Luftveje, thorax og mediastinum	
<i>Meget almindelig</i>	pleuraeffusion*, dyspnø
<i>Almindelig</i>	lungeødem*, pulmonal hypertension*, lungeinfiltration, pneumonitis, hoste
<i>Ikke almindelig</i>	pulmonal arteriel hypertension, bronkospasme, astma, chylothorax*
<i>Sjælden</i>	lungeemboli, akut respiratorisk distressyndrom
<i>Ikke kendt</i>	interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	
<i>Meget almindelig</i>	diare, opkastning, kvalme, mavesmerter
<i>Almindelig</i>	gastrointestinal blødning*, colitis (inklusive neutropenisk colitis), gastritis, inflammation i slimhinderne (inklusive mucositis/stomatitis), dyspepsi, abdominal distension, obstipation, forstyrrelser i bløddele i munden

<i>Ikke almindelig</i>	pankreatitis (inklusive akut pankreatitis), øvre gastrointestinalt ulcus, esophagitis, ascites*, analfissur, dysfagi, gastroøsofageal refluks sygdom
<i>Sjælden</i>	gastroenteropati med proteintab, ileus, analfistler
<i>Ikke kendt</i>	letal gastrointestinal blødning*
Lever og galdeveje	
<i>Ikke almindelig</i>	hepatitis, cholestasis, cholecystitis
Hud og subkutane væv	
<i>Meget almindelig</i>	hududslæt ^e
<i>Almindelig</i>	alopeci, dermatitis (inklusive eksem), pruritus, akne, tør hud, urticaria, hyperhidrose
<i>Ikke almindelig</i>	neutrofil dermatosis, fotosensitivitet, pigmenteringsforstyrrelse, panniculitis, hudsår, bulløse tilstande, neglelidelser, palmoplantar erytrodysesthesisyndrom, hårlidelser
<i>Sjælden</i>	leukocytoklastisk vaskulitis, hudfibrose
<i>Ikke kendt</i>	Stevens-Johnsons syndrom ^f
Knogler, led, muskler og bindevæv	
<i>Meget almindelig</i>	smerter i bevægeapparatet ^g
<i>Almindelig</i>	artralgi, myalgi, muskelsvaghed, muskuloskeletal stivhed, muskelspasmer
<i>Ikke almindelig</i>	rabdomyolyse, osteonekrose, muskelinflammation, tendonitis, arthritis
<i>Sjælden</i>	forsinket epifysefusion, ^h væksthæmning ^h
Nyrer og urinveje	
<i>Ikke almindelig</i>	nyreinsufficiens (inklusive nyresvigt), hyppig vandladning, proteinuri
<i>Ikke kendt</i>	nefrotisk syndrom
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	
<i>Sjælden</i>	spontan abort
Det reproduktive system og mammae	
<i>Ikke almindelig</i>	gynækomasti, menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
<i>Meget almindelig</i>	perifert ødem ⁱ , udmattelse, pyreksi, ansigtsødem ^j
<i>Almindelig</i>	asteni, smerter, smerter i brystet, generaliseret ødem ^{*k} , kulderystelser
<i>Ikke almindelig</i>	utilpashed, andet superficielt ødem, ^l
<i>Sjælden</i>	gangforstyrrelser
Undersøgelser	
<i>Almindelig</i>	vægttab, vægtøgning
<i>Ikke almindelig</i>	forhøjet blod-kreatinfosfokinase, forhøjet gammaglutamyltransferase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
<i>Almindelig</i>	kontusion

^a Inkluderer nedsat appetit, tidlig mæthedsfornemmelse, øget appetit.

^b Inkluderer blødning i centralnervessystemet, cerebralt hæmatom, cerebral blødning, ekstradural hæmatom, intrakranielt blødning, hæmoragisk apopleksi, subaraknoidal blødning, subdural hæmatom og subdural blødning.

^c Inkluderer forhøjet natriuretisk peptid i hjernen, ventrikel dysfunktion, venstre ventrikel dysfunktion, højre ventrikel dysfunktion, hjertesvigt, akut hjertesvigt, kronisk hjertesvigt, kongestiv hjertesvigt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsat udrykningsfraktion og ventrikelsvigt, venstre ventrikelsvigt, højre ventrikelsvigt og ventrikel-hypokinesi.

^d Eksklusive gastrointestinale blødning og CNS-blødning; disse bivirkninger er indberettet under organklasserne henholdsvis mave-tarmkanalen og nervesystemet.

^e Inkluderer lægemiddeludslæt, erytem, erythema multiforme, erythrosis, eksfoliativt udslæt, generaliseret erytem, genitalt udslæt, varmeudslæt, milia, miliaria, pustuløs psoriasis, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makulært udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt, hudeksfoliation, hudirritation, toksisk hudruption, urticaria vesiculosa og vaskulitisk udslæt.

^f Efter markedsføring er der rapporteret om enkelte tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom. Det var ikke muligt at afgøre, hvorvidt disse mucokutane bivirkninger var direkte relateret til SPRYCEL eller til samtidig behandling med andre lægemidler.

^g Smerter i bevægeapparatet rapporteret under eller efter ophør af behandling.

^h Frekvensen er rapporteret som almindelig i pædiatriske studier.

ⁱ Deklivt ødem, lokaliseret ødem, perifert ødem.

^j Konjunktivalt ødem, øjenødem, hævede øjne, øjenlågødem, ansigtsødem, læbeødem, makulært ødem, mundødem, orbitalt ødem, periorbitalt ødem, hævet ansigt.

^k Væskeophobning, væskeretention, gastrointestinalt ødem, generaliseret ødem, perifær hævelse, ødem, ødem på grund af hjertesygdom, perirenal effusion, ødem efter indgreb, visceralt ødem.

^l Genital hævelse, ødem ved incisionsstedet, genitalt ødem, penilt ødem, penil hævelse, skrotalt ødem, hævelser på huden, hævede testikler, vulvovaginal hævelse.

* Se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" for yderligere oplysninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myelosuppression

Behandling med SPRYCEL er forbundet med anæmi, neutropeni og trombocytopeni, der forekommer tidligere og hyppigere hos patienter med CML eller Ph+ ALL i fremskreden fase end med CML i kronisk fase (se pkt. 4.4).

Blødning

Lægemiddelrelaterede blødningsbivirkninger spændende fra petekkier og epistaxis til grad 3 eller 4 gastrointestinal blødning og blødning i centralnervesystemet (CNS) er rapporteret hos patienter, der tager SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Væskeretention

Diverse bivirkninger som f.eks. pleuraeffusion, ascites, lungeødem og perikardie-effusion med eller uden superficielt ødem kan samlet set betegnes som "væskeretention". I studiet vedrørende nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase omfattede dasatinib relaterede væskeretentionsbivirkninger efter mindst 60 måneders opfølgning pleuraeffusion (28%), superficielt ødem (14%), pulmonal hypertension (5%), generaliseret ødem (4%) og perikardie-effusion (4%). Kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens og lungeødem blev rapporteret hos < 2% af patienterne.

Den kumulative rate for dasatinib relateret pleuraeffusion (alle grader) over tid var 10% ved 12 måneder, 14% ved 24 måneder, 19% ved 36 måneder, 24% ved 48 måneder og 28% ved 60 måneder. I alt 46 dasatinib behandlede patienter havde recidiverende pleuraeffusion. 17 patienter havde 2 separate bivirkninger, 6 havde 3 bivirkninger, 18 havde 4–8 bivirkninger og 5 havde > 8 hændelser med pleuraeffusion.

Der gik median 114 uger (4–299 uger), før dasatinib relateret pleuraeffusion grad 1 eller 2 opstod. Færre end 10% af patienterne med pleuraeffusion havde svær (grad 3 eller 4) dasatinib relateret pleuraeffusion. Mediantiden til første forekomst af grad ≥ 3 dasatinib relateret pleuraeffusion var 175 uger (114–274 uger). Medianvarigheden af dasatinib relateret pleuraeffusion (alle grader) var 283 dage (~40 uger).

Pleuraeffusion var sædvanligvis reversibel og blev håndteret ved at seponere behandlingen med SPRYCEL og ved at anvende diuretika eller anden passende støttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Blandt de dasatinib behandlede patienter, som fik pleuraeffusion (n=73), fik 45 (62%) afbrudt behandlingen og 30 (41%) fik dosis reduceret. Derudover fik 34 (47%) behandling med diuretika, 23 (32%) fik kortikosteroider og 20 (27%) fik både kortikosteroider og diuretika. 9 patienter (12%) gennemgik terapeutisk torakocentese.

Seks procent af de dasatinib behandlede patienter fik seponeret behandlingen på grund af lægemiddelrelateret pleuraeffusion.

Pleuraeffusion nedsatte ikke patienternes evne til at opnå respons. Blandt de dasatinib behandlede patienter med pleuraeffusion opnåede 96% cytogenetisk respons (cCCyR), 82% opnåede MMR, og 50% opnåede MR4.5 på trods af afbrydelser i behandlingen eller dosisjusteringer.

Se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om patienter med CML i kronisk fase og CML i fremskreden fase eller Ph+ ALL.

Tilfælde af chylothorax er blevet rapporteret hos patienter med pleuraeffusion. Nogle tilfælde af chylothorax forsvandt ved seponering, afbrydelse eller dosisreduktion med dasatinib, men de fleste tilfælde krævede også yderligere behandling.

Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

PAH (præ-kapillær pulmonal arteriel hypertension diagnosticeret med højresidig hjertekateterisation) er blevet rapporteret i forbindelse med dasatinib behandling. I disse tilfælde blev PAH rapporteret efter initiering af dasatinib behandling, herunder efter mere end et års behandling. Patienter, der rapporterede PAH under dasatinib behandling, tog ofte andre lægemidler eller havde komorbiditet i tillæg til den underliggende malignitet. Hos nogle patienter med PAH blev der observeret bedring af de hæmodynamiske og kliniske parametre efter ophør af dasatinib behandling.

QT-forlængelse

I fase III-studiet med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase havde 1 patient (< 1%) af de patienter, der blev behandlet med SPRYCEL, QTcF > 500 msek. efter mindst 12 måneders opfølgning (se pkt. 4.4). Efter mindst 60 måneders opfølgning blev der ikke rapporteret om yderligere patienter med QTcF > 500 msek.

I 5 fase II kliniske studier med patienter med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib blev der taget gentagen ekg ved *baseline* samt under studiet på præspecificerede tidspunkter på 865 patienter, der fik SPRYCEL 70 mg to gange dagligt. Ekg blev aflæst centralt. QT-intervallet korrigeredes for hjertefrekvens ved Fridericias metode. Ved alle post-dosis tidspunkter på dag 8 var medianændringerne fra *baseline* i QTcF-intervaller 4-6 msek., med tilhørende øvre 95% konfidensintervaller < 7 msek. Blandt de 2.182 patienter med resistens eller intolerans over for tidligere imatinib behandling, som fik SPRYCEL i kliniske studier, blev QTc-forlængelse indberettet som bivirkning hos 15 (1%) patienter. 21 patienter (1%) havde QTcF > 500 msek. (se pkt. 4.4).

Hjerte-bivirkninger

Patienter med risikofaktorer eller med hjertesygdom i anamnesen bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn eller symptomer på nedsat hjertefunktion og bør vurderes og behandles på behørig vis (se pkt. 4.4).

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B er beskrevet i forbindelse med behandling med BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død (se pkt. 4.4).

Forekomsten af pleuraeffusion og kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens var lavere blandt de patienter, der blev behandlet med SPRYCEL 100 mg én gang dagligt, end blandt de patienter, der blev behandlet med SPRYCEL 70 mg 2 gange dagligt i fase III-studiet vedrørende dosisojustering hos patienter med CML i kronisk fase og med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib (medianbehandlingsvarigheden var 30 måneder). Myelosuppression sås også mindre hyppigt i behandlingsgruppen med 100 mg én gang dagligt (se nedenstående: Afvigelser i laboratorieundersøgelser). Den mediane behandlingsvarighed i behandlingsgruppen med 100 mg én gang dagligt var 37 måneder (1-91 måneder). Den kumulative rate for udvalgte bivirkninger, som blev rapporteret ved den anbefalede startdosis på 100 mg 1 gang dagligt, er vist i Tabel 6a.

Tabel 6a: Udvalgte bivirkninger, der blev indberettet i et fase 3-dosisojusteringsstudie (imatinib-intolerant eller -resistent CML i kronisk fase)^a

	Mindst 2 års opfølgning		Mindst 5 års opfølgning		Mindst 7 års opfølgning	
	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4
Foretrukken term	Procentdel (%) af patienter					
Diarré	27	2	28	2	28	2
Væskeretention	34	4	42	6	48	7
Superficielt ødem	18	0	21	0	22	0
Pleuraeffusion	18	2	24	4	28	5
Generaliseret ødem	3	0	4	0	4	0
Perikardie-effusion	2	1	2	1	3	1
Pulmonal hypertension	0	0	0	0	2	1
Blødning	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinal blødning	2	1	2	1	2	1

^a Resultater, som blev rapporteret i populationen med den anbefalede startdosis på 100 mg 1 gang dagligt (n=165) i fase III-dosisojusteringsstudiet

I fase III-dosisoptimeringsstudiet med patienter med CML i fremskreden fase og Ph+ ALL var medianbehandlingsvarigheden 14 måneder for CML i fremskreden fase, 3 måneder for CML i myeloid blastfase, 4 måneder for CML i lymfoid blastfase og 3 måneder for Ph+ ALL. Udvalgte bivirkninger, der blev rapporteret ved den anbefalede startdosis på 140 mg 1 gang dagligt, er vist i Tabel 6b. Et dosisregime med 70 mg to gange dagligt blev ligeledes undersøgt. Behandlingen med 140 mg én gang dagligt viste en virkningsprofil, der svarede til behandling med 70 mg to gange dagligt, men med en mere gunstig sikkerhedsprofil.

Tabel 6b: Udvalgte bivirkninger, der blev indberettet i et fase III-dosisoptimeringsstudie: CML i fremskreden fase og Ph+ ALL^a

Foretrukken term	140 mg én gang dagligt n = 304	
	Alle grader	Grad 3/4
	Procentdel (%) af patienter	
Diarré	28	3
Væskeretention	33	7
Superficielt ødem	15	< 1
Pleuraeffusion	20	6
Generaliseret ødem	2	0
Kongestivt hjertesvigt/hjerte- insufficiens ^b	1	0
Perikardie-effusion	2	1
Lungeødem	1	1
Blødning	23	8
Gastrointestinal blødning	8	6

^a Resultater fra fase 3-dosisoptimeringsstudie i populationen med den anbefalede startdosis på 140 mg én gang dagligt (n=304) ved endelig studieopfølgning år 2.

^b Inkluderer ventrikulær dysfunktion, hjerteinsufficiens, kongestiv hjerteinsufficiens, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsat udrykningsfraktion og ventrikelsvigt.

Der var desuden to studier med i alt 161 pædiatriske patienter med Ph+ ALL, som fik SPRYCEL administreret i kombination med kemoterapi. I det pivotale studie fik 106 pædiatriske patienter SPRYCEL i kombination med kemoterapi i et kontinuerligt dosisregime. I et understøttende studie fik 35 ud af 55 pædiatriske patienter SPRYCEL i kombination med kemoterapi i et diskontinuerligt dosisregime (to uger i behandling efterfulgt af en til to uger uden behandling), og 20 fik SPRYCEL i kombination med kemoterapi i et kontinuerligt dosisregime. Blandt de 126 pædiatriske patienter med Ph+ ALL behandlet med SPRYCEL i et kontinuerligt dosisregime var medianvarigheden af behandlingen 23,6 måneder (interval 1,4 til 33 måneder).

Af 126 pædiatriske patienter med Ph+ ALL i et kontinuerligt dosisregime oplevede 2 (1,6%), bivirkninger, der medførte behandlingsophør. Bivirkninger rapporteret i disse to pædiatriske studier med en hyppighed på $\geq 10\%$ hos patienter i et kontinuerligt dosisregime, fremgår af Tabel 7. Det skal bemærkes, at pleuraeffusion blev rapporteret hos 7 (5,6%) patienter i denne gruppe, og det er derfor ikke inkluderet i tabellen.

Tabel 7: Bivirkninger rapporteret hos $\geq 10\%$ af pædiatriske patienter med Ph+ ALL behandlet med SPRYCEL i et kontinuerligt dosisregime i kombination med kemoterapi (N=126)^a

Bivirkning	Procentdel (%) af patienter	
	Alle grader	Grad 3/4
Febril neutropeni	27,0	26,2
Kvalme	20,6	5,6
Opkastning	20,6	4,8
Mavesmerter	14,3	3,2
Diarré	12,7	4,8
Pyreksi	12,7	5,6
Hovedpine	11,1	4,8
Nedsat appetit	10,3	4,8
Træthed	10,3	0

^a I det pivotale studie fik 24 patienter ud af et samlet antal på 106 patienter pulveret til oral suspension mindst én gang, og 8 af dem fik udelukkende pulveret til oral suspension.

Afvielser i laboratorieundersøgelser

Hæmatologi

I fase III-studiet vedrørende nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase er følgende grad 3 eller 4 afvielser i laboratorieundersøgelser rapporteret efter mindst 12 måneders opfølgning hos patienter, der tog SPRYCEL: neutropeni (21%), trombocytopeni (19%) og anæmi (10%). Efter mindst 60 måneders opfølgning var den kumulative rate for neutropeni, trombocytopeni og anæmi henholdsvis 29%, 22% og 13%.

Hos patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase, som fik SPRYCEL, og som fik myelosuppression grad 3 eller 4, svandt dette som regel efter korte dosisafbrydelser og/eller -reduktioner. Behandlingen blev seponeret permanent hos 1,6% af patienterne efter mindst 12 måneders opfølgning. Efter mindst 60 måneders opfølgning var den kumulative rate 2,3% for permanent seponering på grund af myelosuppression grad 3 eller 4.

Hos patienter med CML med resistens eller intolerans over for tidligere imatinib behandling var cytopenier (trombocytopeni, neutropeni og anæmi) et vedvarende fund. Forekomst af cytopenier afhang tydeligvis også af sygdommens stadie. Hyppigheden af hæmatologiske abnormiteter grad 3 og 4 angives i Tabel 8.

Tabel 8: Hæmatologiske laboratorieabnormiteter af CTC-grad 3/4 i kliniske studier med patienter med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib^a

Hæmatologisk parameter	Kronisk fase (n= 165) ^b	Accelereret fase (n= 157) ^c	Myeloid blastfase (n= 74) ^c	Lymfoid blastfase og Ph+ ALL (n= 168) ^c
	Procentdel af (%) patienter			
Neutropeni	36	58	77	76
Trombocytopeni	23	63	78	74
Anæmi	13	47	74	44

^a Resultater fra fase 3-dosisoptimeringsstudie rapporteret ved studieopfølgning ved år 2.

^b CA180-034 studieresultater ved anbefalet startdosis på 100 mg én gang dagligt.

^c CA180-035 studieresultater ved anbefalet startdosis på 140 mg én gang dagligt.

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 $< 25 \times 10^9/l$); anæmi (hæmoglobin grad 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, grad 4 < 65 g/l).

Kumulative grad 3 eller 4 cytopenier hos patienter, der fik 100 mg én gang dagligt, var ens ved år 2 og år 5 og omfattede: neutropeni (35% versus 36%), trombocytopeni (23% versus 24%) og anæmi (13% versus 13%).

Hos patienter, som oplevede myelosuppression grad 3 eller 4, svandt dette som regel efter korte dosisafbrydelser og/eller -reduktioner. Hos 5% af patienterne blev behandlingen permanent seponeret. De fleste patienter fortsatte behandling uden yderligere tegn på myelosuppression.

Biokemi

I studiet vedrørende nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase blev grad 3 eller 4 hypofosfatæmi rapporteret hos 4% af de patienter, der fik SPRYCEL, og grad 3 eller 4 forhøjelse af aminotransferase, kreatinin og bilirubin blev rapporteret hos $\leq 1\%$ af patienterne efter mindst 12 måneders opfølgning. Efter mindst 60 måneders opfølgning var den kumulative rate for grad 3 eller 4 hypofosfatæmi 7%, for grad 3 eller 4 forhøjelse af kreatinin og bilirubin 1%, og for grad 3 eller 4 forhøjelse af aminotransferase forblev frekvensen 1%. Ingen af patienterne afbrød behandlingen med SPRYCEL på grund af disse biokemiske laboratorieparametre.

2 års opfølgning

Grad 3- eller 4-stigninger af aminotransferaser eller bilirubin blev indberettet hos 1% af patienterne med CML i kronisk fase (resistens eller intolerans over for imatinib). Dog blev der rapporteret stigninger med en øget hyppighed på 1–7% hos patienter med CML i fremskreden fase eller Ph+ ALL. Dette blev sædvanligvis håndteret med dosisreduktion eller afbrydelse. I fase III-studier vedrørende dosisoptimering ved CML i kronisk fase blev grad 3 og 4 forhøjelse i aminotransferaser eller bilirubin indberettet hos $\leq 1\%$ af patienterne med ensartet lav forekomst i de 4 behandlingsgrupper. I fase III-studier vedrørende dosisoptimering ved CML i fremskreden fase og Ph+ ALL, blev grad 3 og 4 forhøjelse af aminotransferaser eller bilirubin indberettet hos 1% til 5% af patienterne.

Ca. 5% af de SPRYCEL behandlede patienter, som havde normale *baseline*-niveauer, oplevede grad 3 eller 4 forbigående hypokalcæmi på et tidspunkt under forløbet. Generelt var fald i calcium ikke forbundet med kliniske symptomer. Patienter, der udviklede grad 3 eller 4 hypokalcæmi, kom sig ofte med oralt calciumtilskud. Der blev indberettet grad 3 eller 4 hypokalcæmi, hypokaliæmi og hypofosfatæmi hos patienter i alle CML-faser, men med øget hyppighed hos patienter med CML i myeloid eller lymfoid blastfase og Ph+ ALL. Forhøjet kreatininniveau grad 3 eller 4 blev rapporteret hos $< 1\%$ af patienterne med CML i kronisk fase og blev rapporteret med en øget hyppighed på 1–4% hos patienterne med CML i fremskreden fase.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for SPRYCEL administreret som enkeltstofbehandling hos pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne. Sikkerhedsprofilen for SPRYCEL administreret i kombination med kemoterapi hos pædiatriske patienter med Ph+ ALL var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for SPRYCEL hos voksne og de forventede bivirkninger af kemoterapi, med undtagelse af en lavere frekvens af pleuraeffusion hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne.

I de pædiatriske CML-studier var frekvenserne af laboratorieabnormiteter konsistente med den kendte profil for laboratorieparametre hos voksne.

I de pædiatriske ALL-studier var frekvenserne af laboratorieabnormiteter konsistente med den kendte profil for laboratorieparametre hos voksne inden for konteksten af en patient med akut leukæmi, der får et baggrundskemoterapiregime.

Særlige patientgrupper

Selvom sikkerhedsprofilen for SPRYCEL hos ældre svarer til den for yngre patienter, er der større sandsynlighed for, at patienter over 65 år oplever de oftest rapporterede bivirkninger som f.eks. træthed, pleuraeffusion, dyspnø, hoste, nedre gastrointestinal blødning og appetitforstyrrelser og de mindre hyppigt rapporterede bivirkninger som f.eks. abdominal distension, svimmelhed, perikardieffusion, kongestiv hjertesvigt og vægttab og bør derfor monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtigt. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring fra kliniske studier med overdosis af SPRYCEL er begrænset til isolerede tilfælde. Den højeste overdosis på 280 mg per dag i en uge blev rapporteret hos to patienter, som begge udviklede et signifikant nedsat antal blodplader. Patienter, som får mere end den anbefalede dosis, skal monitoreres tæt for myelosuppression, eftersom dasatinib er forbundet med myelosuppression grad 3 eller 4 (se pkt. 4.4). Relevant understøttende behandling bør ligeledes institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EA02

Farmakodynamik

Dasatinib hæmmer aktivitet af BCR-ABL kinasen og kinaser, der tilhører SRC-kinasefamilien samt en række andre udvalgte onkogene kinaser, inklusive c-KIT, ephrinreceptor-kinaser og PDGFβ-receptorer. Dasatinib er en potent, subnanomolær hæmmer af BCR-ABL-kinase med effekt ved en koncentration på 0,6-0,8 nM. Det bindes både til inaktive og aktive konformationer af BCR-ABL-enzymet.

Virkningsmekanisme

In vitro er dasatinib aktivt i leukæmiske cellelinjer, der repræsenterer varianter af imatinibfølsom og -resistent sygdom. Disse ikke-kliniske studier har vist, at dasatinib kan overvinde imatinibresistens, der stammer fra BCR-ABL overekspression, BCR-ABL kinasedomænemutationer, aktivering af andre signalveje, der involverer kinaser i SRC-kinasefamilien (LYN, HCK), og overekspression af gener relateret til multimedisinresistens. Derudover hæmmer dasatinib kinaser, der tilhører SRC-kinasefamilien, ved subnanomolære koncentrationer.

I separate eksperimenter med murine modeller af CML, forebyggede dasatinib *in-vivo* progression af kronisk CML til blastfase og forlængede overlevelsen hos mus med patient-derived CML-cellelinjer placeret forskellige steder, inklusive centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er i fase I-studier observeret hæmatologisk og cytogenetisk respons i alle faser af CML og Ph+ ALL hos de første 84 behandlede patienter, som blev fulgt i op til 27 måneder. Respons var varige i alle faser af CML og Ph+ ALL.

Der er udført 4 kliniske, ukontrollerede, åbne, fase II, enkeltarmsstudier for at bestemme sikkerhed og effekt af dasatinib hos patienter med kronisk, accelereret eller myeloid blastfase CML, som enten var resistente eller intolerante over for imatinib. Ét randomiseret, ikke-komparativt studie udførtes med patienter i kronisk fase, som oplevede behandlingssvigt ved initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. Startdosis af dasatinib var 70 mg, 2 gange dagligt. Dosismodifikationer var tilladt med henblik på at forbedre aktivitet eller behandling af toksicitet (se pkt. 4.2).

Der er gennemført 2 randomiserede, åbne fase III-studier for at evaluere effekten af dasatinib, administreret én gang dagligt sammenlignet med dasatinib, administreret 2 gange dagligt. Derudover er der udført et åbent, randomiseret komparativt fase III-studie med voksne patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase.

Effekten af dasatinib er baseret på hæmatologiske og cytogenetiske responsrater.

Varigheden af respons og de estimerede overlevelsesserater har givet yderligere evidens for dasatinibs kliniske effekt.

Der er i alt evalueret 2.712 patienter i kliniske studier; af disse var 23% $\geq$ 65 år og 5% $\geq$ 75 år.

CML i kronisk fase - nyligt diagnosticeret

Der er blevet udført et internationalt, åbent, multicenter, randomiseret, komparativt fase III-studie med voksne patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase. Patienterne blev randomiseret til at få enten SPRYCEL 100 mg én gang dagligt eller imatinib 400 mg én gang dagligt. Det primære endepunkt var cCCyR (confirmed complete cytogenetic response) inden for 12 måneder. Sekundære endepunkter omfattede tid i cCCyR (måling af responsvarighed), tid til cCCyR, major molekulært respons (MMR), tid til MMR, progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). Andre relevante virkningsresultater omfattede CCyR og samlet molekulært respons (CMR). Studiet er igangværende.

519 patienter blev randomiseret til en behandlingsgruppe: 259 til SPRYCEL og 260 til imatinib. *Baseline*-karakteristika var ligeligt fordelt mellem de to behandlingsgrupper med hensyn til alder (gennemsnitsalder var 46 år for SPRYCEL gruppen og 49 år for imatinib gruppen med henholdsvis 10% og 11% af patienterne på 65 år eller derover), køn (henholdsvis 44% og 37% kvinder) og race (kaukasisk 51% og 55%, asiatisk 42% og 37%). Ved *baseline* var fordelingen af Hasford-scores den samme for SPRYCEL og imatinib behandlingsgrupperne (lavrisiko: 33% og 34%; middelrysiko 48% og 47%; højrisko: 19% og 19%).

Efter mindst 12 måneders opfølgning fik 85% af de patienter, der var randomiseret til SPRYCEL gruppen, og 81% af de patienter, der var randomiseret til imatinib gruppen, stadig førstelinjebehandling. Seponering inden for 12 måneder på grund af sygdomsprogression forekom hos 3% af de patienter, der blev behandlet med SPRYCEL, og hos 5% af de patienter, der blev behandlet med imatinib.

Efter mindst 60 måneders opfølgning fik 60% af de patienter, der var randomiseret til SPRYCEL gruppen, og 63% af de patienter, der var randomiseret til imatinib gruppen, stadig førstelinjebehandling. Seponering inden for 60 måneder på grund af sygdomsprogression forekom hos 11% af de patienter, der blev behandlet med SPRYCEL, og hos 14% af de patienter, der blev behandlet med imatinib.

Effektresultater er vist i tabel 9. En statistisk signifikant større del af patienterne i SPRYCEL gruppen opnåede cCCyR sammenlignet med patienterne i imatinib gruppen inden for de første 12 måneder af behandlingen. Virkningen af SPRYCEL blev konsistent vist i forskellige undergrupper som f.eks. alder, køn og *baseline*-Hasford-score.

Tabel 9: Effektræsultater fra et fase 3-studie hos patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase

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

^a Bekræftet cCCyR (*confirmed complete cytogenetic response*) defineres som et respons noteret ved to konsekutive lejligheder (med mindst 28 dages mellemrum).

^b Komplet cytogenetisk respons (CCyR) er baseret på en enkelt cytogenetisk knoglemarvsundersøgelse.

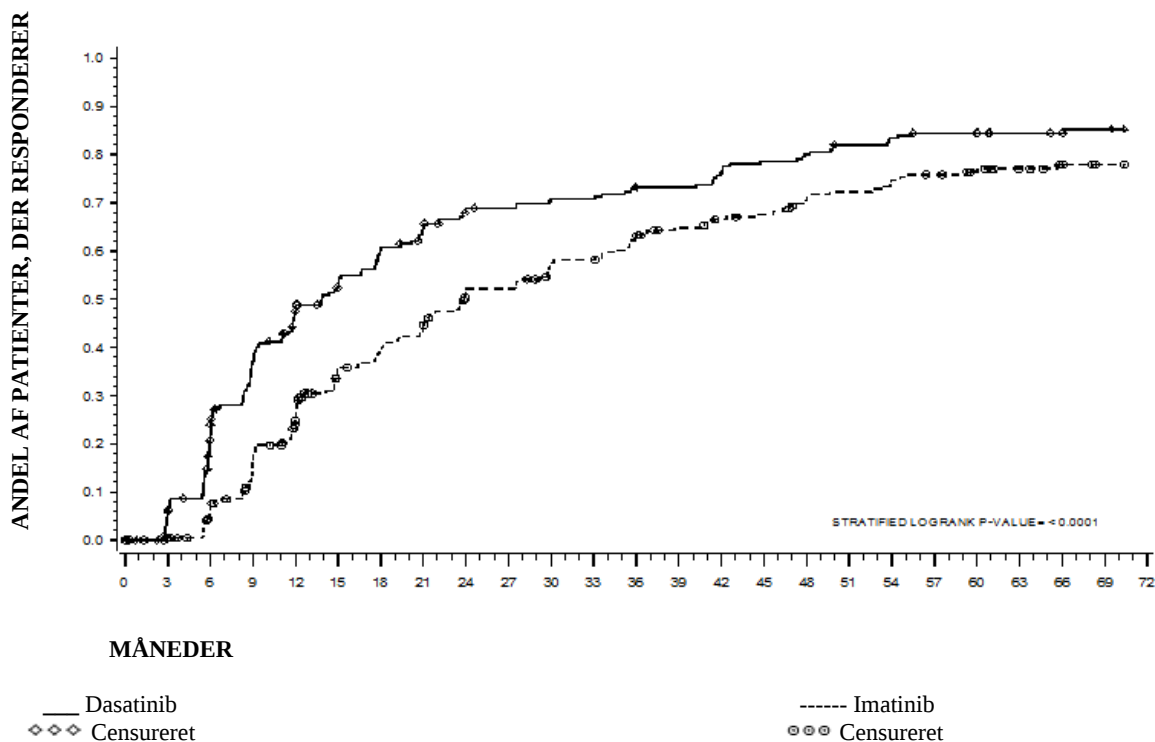
^c Major molekylært respons (til enhver tid) er defineret som BCR-ABL forhold $\leq 0,1\%$ ved RQ-PCR i perifere blodprøver, som er standardiseret efter den internationale skala. Disse er kumulative rater, der repræsenterer den tidligste opfølgning i den nævnte periode.

* Justeret for Hasford-Score og vist statistisk signifikans ved et præ-defineret normalniveau af signifikans.
CI = konfidensinterval

Efter 60 måneders opfølgning var mediantiden til cCCyR 3,1 måneder i SPRYCEL gruppen og 5,8 måneder i imatinib gruppen hos patienter med en bekræftet CCyR. Mediantiden til MMR var efter 60 måneders opfølgning 9,3 måneder i SPRYCEL gruppen og 15,0 måneder i imatinib gruppen hos patienter med en MMR. Disse resultater stemmer overens med resultaterne, set efter 12, 24 og 36 måneder.

Tid til MMR er vist grafisk i Figur 1. Tid til MMR var konsekvent kortere hos dasatinib behandlede patienter sammenlignet med imatinib behandlede patienter.

Figur 1: Kaplan-Meier estimat over tid til major molekylært respons (MMR)



GRUPPE	# PATIENTER, DER RESPONDERER / # RANDOMISERET	HAZARD RATIO (95% CI)
--------	---	-----------------------

Dasatinib	198/259	
-----------	---------	--

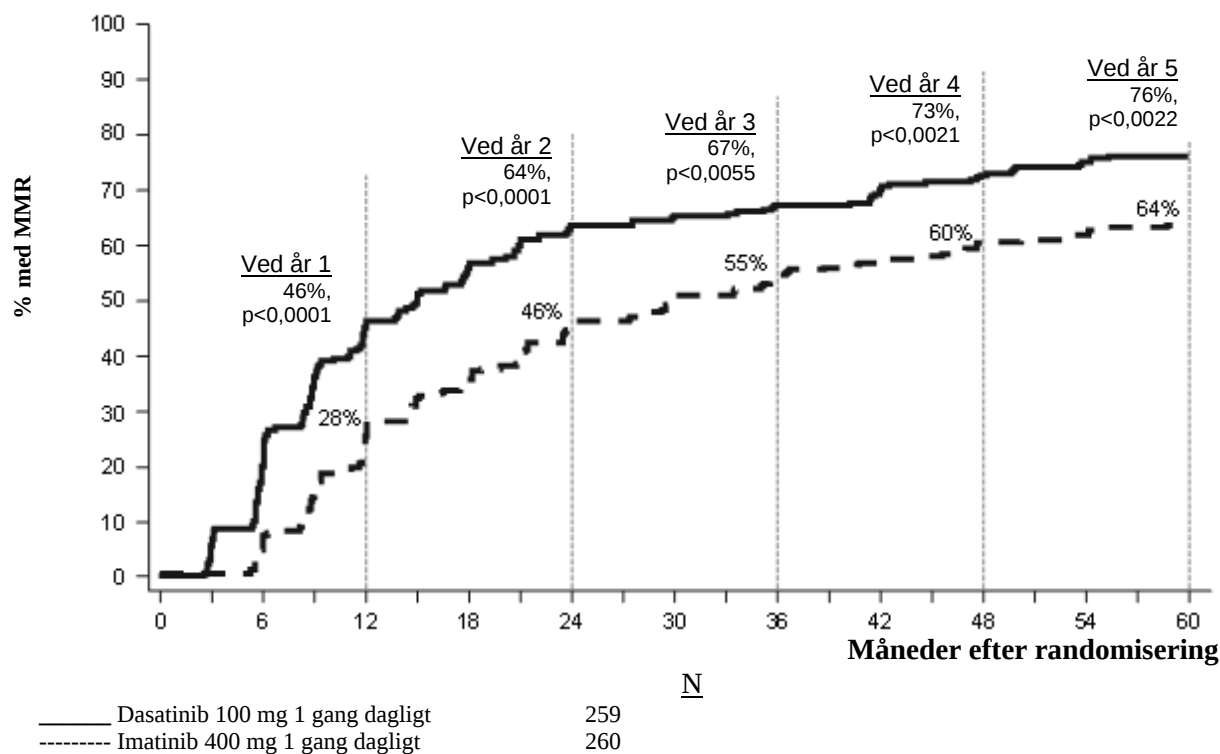
Imatinib	167/260	
----------	---------	--

Dasatinib over imatinib		1,54
(1,25 – 1,89)		

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

Raten for MMR på specifikke tidspunkter er vist grafisk i Figur 2. Raten for MMR var konsekvent højere hos dasatinib behandlede patienter sammenlignet med imatinib behandlede patienter.

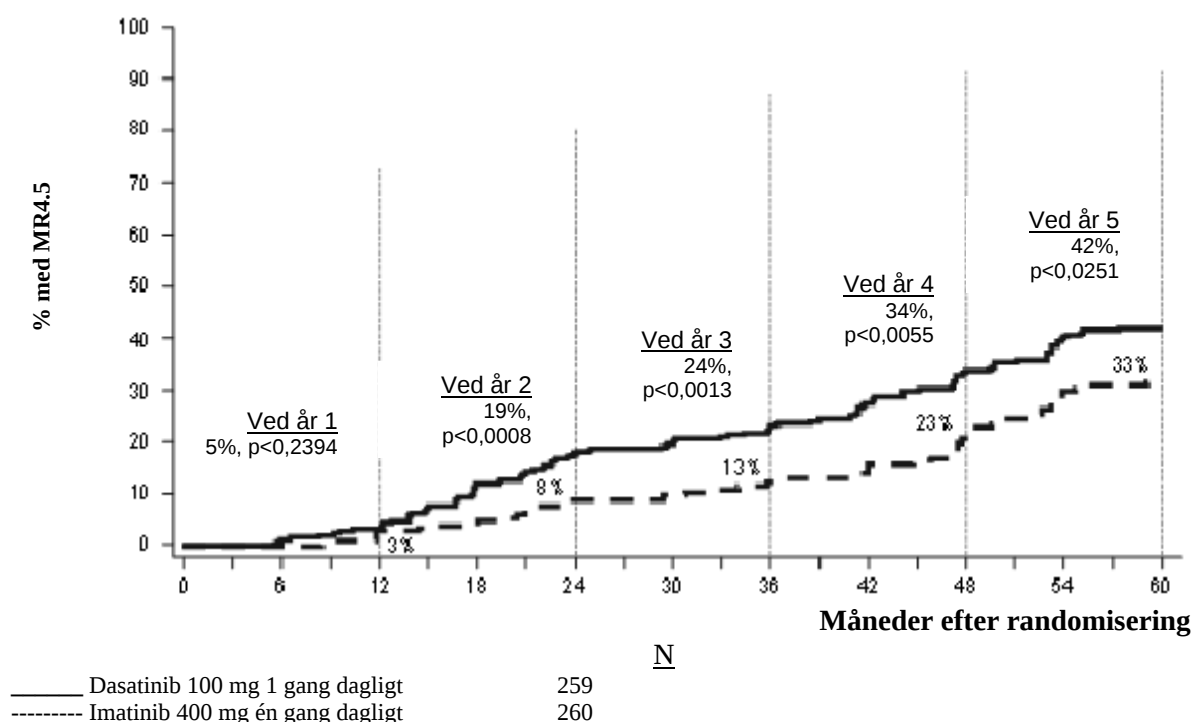
Figur 2: MMR-rater over tid - alle randomiserede patienter i et fase 3-studie med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase



Andelen af patienter, der opnåede en BCR-ABL-ratio på $\leq 0,01\%$ (4-log-reduktion) til enhver tid, var større i SPRYCEL gruppen end i imatinib gruppen (54,1% versus 45%). Andelen af patienter, der opnåede en BCR-ABL-ratio på $\leq 0,0032\%$ (4,5-log-reduktion) til enhver tid, var større i SPRYCEL gruppen end i imatinib gruppen (44% versus 34%).

MR4.5-rater over tid er vist grafisk i Figur 3. MR4.5-rater over tid var konsekvent højere hos dasatinib behandlede patienter sammenlignet med imatinib behandlede patienter.

Figur 3: MR4.5-rater over tid - alle randomiserede patienter i et fase 3-studie med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase



Raten for MMR til enhver tid for hver risikogruppe, defineret ved Hasford-score, var større i SPRYCEL gruppen end i imatinib gruppen (lav risiko: henholdsvis 90% og 69%; middel risiko: henholdsvis 71% og 65%; høj risiko: 67% og 54%).

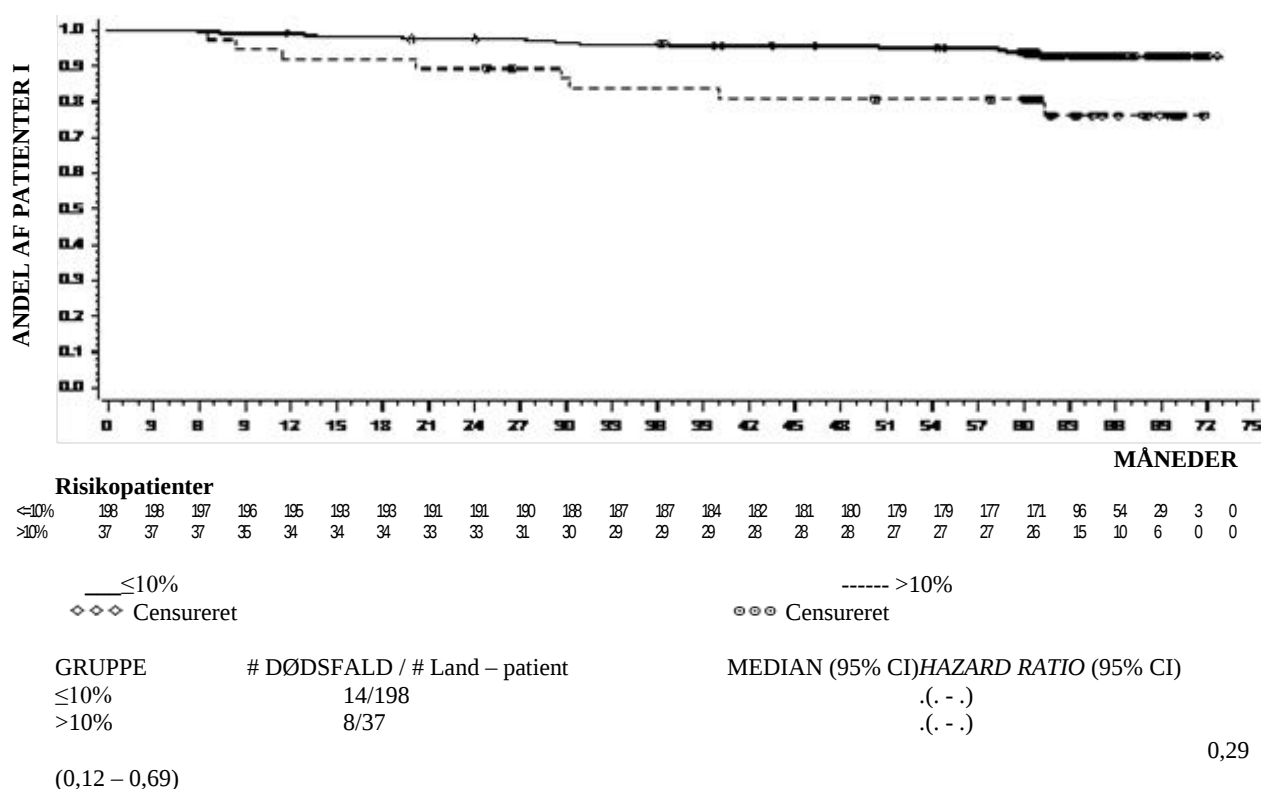
I en yderligere analyse opnåede flere patienter behandlet med dasatinib (84%) tidlig molekyllært respons (defineret som BCR-ABL-niveauer $\leq 10\%$ efter 3 måneder) sammenlignet med patienter behandlet med imatinib (64%). Hos patienter, der opnåede tidlig molekyllært respons, var der en lavere risiko for transformation, en højere progressionsfri overlevelsesrate (PFS) og en højere samlet overlevelsesrate (OS) som vist i Tabel 10.

Tabel 10: Dasatinib patienter BCR-ABL $\leq 10\%$ og $> 10\%$ efter 3 måneder

Dasatinib N = 235	Patienter med BCR-ABL $\leq 10\%$ efter 3 måneder	Patienter med BCR-ABL $> 10\%$ efter 3 måneder
Antal patienter (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformation efter 60 måneder, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Rate for PFS efter 60 måneder (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0, 86,8)
Rate for OS efter 60 måneder (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Samlet overlevelsesrate på specifikke tidspunkter er vist grafisk i Figur 4. Samlet overlevelsesrate var konsekvent højere hos dasatinib behandlede patienter, som opnåede BCR-ABL-niveau $\leq 10\%$ ved måned 3, sammenlignet med dem, der ikke gjorde.

Figur 4: Landmark plot for samlet overlevelse for dasatinib ved BCR-ABL-niveau ($\leq 10\%$ eller $> 10\%$ ved måned 3 i et fase 3-studie med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase



Sygdomsprogression blev defineret som øget antal hvide blodlegemer til trods for hensigtsmæssig terapeutisk behandling, tab af CHR, partiel CyR eller CCyR, progression til accelereret fase eller blastfase eller død. Den estimerede 60-måneders rate for progressionsfri overlevelse var 88,9% (CI: 84% - 92,4%) for både dasatinib og imatinib armene. Ved 60 måneder forekom transformation til accelereret fase eller blastfase hos færre patienter, der blev behandlet med dasatinib ($n = 8$; 3%), i forhold til patienter, der blev behandlet med imatinib ($n = 15$; 5,8%). Den estimerede 60-måneders overlevelsesrate for patienter, der blev behandlet med dasatinib og imatinib, var henholdsvis 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) og 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Der var ingen forskel i OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, $p = 0,9800$) og PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, $p = 0,9998$) mellem dasatinib og imatinib.

Hos patienter, der rapporterede sygdomsprogression eller som seponerede dasatinib eller imatinib behandling, blev der udført BCR-ABL sekventering af patienternes blodprøver, hvor disse er tilgængelige. Samme mutationsfrekvens blev observeret for begge behandlingsarme. Hos dasatinib behandlede patienter var de observerede mutationer T315I, F317I/L og V299L. Et anderledes mutationsspektrum blev observeret for imatinib behandlingsarmen. Baseret på *in vitro*-data synes dasatinib ikke at være aktiv over for T315I-mutationen.

CML i kronisk fase - resistens eller intolerans over for tidligere imatinib behandling

Der er udført 2 kliniske studier med patienter, der er resistente eller intolerante over for imatinib; det primære effektendepunkt i disse studier var MCyR (Major Cytogenetic Response).

Studie 1

Et åbent, randomiseret, non-komparativt multicenter-studie med patienter med behandlingssvigt ved initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. Patienterne randomiseredes (2:1) til enten dasatinib (70 mg 2 gange dagligt) eller imatinib (400 mg 2 gange dagligt). Crossover til alternativ behandling var tilladt, hvis patienten viste tegn på sygdomsprogression eller intolerans, som ikke kunne håndteres med dosismodifikation. Det primære endepunkt var MCyR ved 12 uger. Der foreligger resultater for 150 patienter: 101 var randomiseret til dasatinib og 49 til imatinib (alle imatinib resistente). Mediantid fra diagnose til randomisering var 64 måneder i dasatinib gruppen og 52 måneder i imatinib gruppen.

Alle patienter var ekstensivt forbehandlede. Tidligere fuldstændigt hæmatologisk respons (CHR) på imatinib sås hos 93% af den overordnede patientpopulation. Tidligere MCyR med imatinib sås hos henholdsvis 28% og 29% af patienterne i dasatinib og imatinib armen.

Medianbehandlingsvarigheden var 23 måneder for dasatinib (med 44% af patienterne behandlet i > 24 måneder indtil dato) og 3 måneder for imatinib (med 10% af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato). I dasatinib armen opnåede 93% af patienterne CHR inden *crossover* og i imatinib armen opnåede 82% af patienterne CHR inden *crossover*.

MCyR forekom hyppigere i dasatinib armen (36%) end i imatinib armen (29%) efter 3 måneder. Særligt bør det bemærkes, at 22% af patienterne indberettede et fuldstændigt cytogenet respons (CCyR) i dasatinib armen, mens kun 8% opnåede CCyR i imatinib armen. Med længere behandling og opfølgning (middelværdi på 24 måneder) opnåedes MCyR hos 53% af de dasatinib behandlede patienter (CCyR hos 44%) og 33% af de imatinib behandlede patienter (CCyR hos 18%) inden *crossover*. Blandt patienter som fik imatinib 400 mg inden inklusion i studiet opnåedes MCyR hos 61% af patienterne i dasatinib armen og 50% i imatinib armen.

Baseret på Kaplan-Meier-estimer var andelen af patienter som opretholdt MCyR i et år 92% (95% CI: [85%-100%]) for dasatinib (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) og 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%). Andelen af patienter, som opretholdt MCyR i 18 måneder, var 90% (95% CI: [82%-98%]) for dasatinib (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) og 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%).

Baseret på Kaplan-Meier-estimer var andelen af patienter med progressionsfri overlevelse (PFS) i et år 91% (95% CI: [85%-97%]) for dasatinib og 73% (95% CI: [54%-91%]) for imatinib. Andelen af patienter med PFS efter to år var 86% (95% CI: [78%-93%]) for dasatinib og 65% (95% CI: [43%-87%]) for imatinib.

Ialt 43% af patienterne i dasatinib armen og 82% i imatinib armen oplevede behandlingssvigt, defineret som sygdomsprogression eller *crossover* til den anden behandling (manglende respons, intolerans over for forsøgslægemidlet mv.).

Hyppigheden af major molekylært respons (defineret som BCR-ABL/kontroltranskriptioner $\leq 0,1\%$ ved RQ-PCR i perifert blod) inden *crossover* var 29% for dasatinib og 12% for imatinib.

Studie 2

Et åbent, enkeltarms-, multicenter-studie med patienter med resistens eller intolerans over for imatinib (dvs. patienter som oplevede signifikant toksicitet under behandling med imatinib hvor fortsat behandling var udelukket).

Ialt 387 patienter fik dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (288 resistente og 99 intolerante). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 61 måneder. Størstedelen af patienterne (53%) var tidligere behandlet med imatinib igennem mere end 3 år. De fleste resistente patienter (72%) havde fået > 600 mg imatinib. Ud over imatinib, havde 35% af patienterne tidligere modtaget cytotoxisk kemoterapi, 65% havde tidligere modtaget interferon, og 10% havde tidligere modtaget stamcelletransplantation. 38% af patienterne havde *baseline*-mutationer, der vides at medføre imatinib resistens. Medianbehandlingsvarigheden med dasatinib var 24 måneder med 51% af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato. Effekteresultaterne er angivet i Tabel 11. MCyR opnåedes hos 55% af de imatinib resistente patienter og 82% af de imatinib intolerante patienter. Med en minimumsopfølgning på 24 måneder har kun 21 ud af de 240 patienter, som opnåede et MCyR, progredieret, og MCyRs medianvarighed er ikke bestemt.

Baseret på Kaplan-Meier-estimer opretholdt 95% (95% CI: [92%-98%]) af patienterne MCyR i et år og 88% (95% CI: [83%-93%]) opretholdt MCyR i to år. Andelen af patienter som opretholdt CCyR i et år var 97% (95% CI: [94%-99%]) og 90% (95% CI: [86%-95%]) i to år. Toogfyrre procent af de imatinib resistente patienter uden tidligere MCyR med imatinib (n= 188) opnåede MCyR med dasatinib.

Der sås 45 forskellige BCR-ABL-mutationer hos 38% af patienterne inkluderet i studiet. Der opnåedes fuldstændigt hæmatologisk respons eller MCyR hos patienter med en række BCR-ABL-mutationer forbundet med imatinib resistens bortset fra T315I. Hyppigheden af MCyR efter to år var ens for

patienter med BCR-ABL-mutation, P-loop-mutation eller ingen mutation ved *baseline* (henholdsvis 63%, 61% og 62%).

Blandt imatinib resistente patienter var den estimerede hyppighed af PFS 88% (95% CI: [84%-92%]) efter et år og 75% (95% CI: [69%-81%]) efter to år. Blandt imatinib intolerante patienter var den estimerede hyppighed af PFS 98% (95% CI: [95%-100%]) efter et år og 94% (95% CI: [88%-99%]) efter to år.

Hyppigheden af major molekylært respons ved 24 måneder var 45% (35% for imatinib resistente patienter og 74% for imatinib intolerante patienter).

CML i accelereret fase

Der er gennemført et åbent, enkeltarms-, multicenter-studie med patienter med intolerans eller resistens over for imatinib. Ialt 174 patienter fik dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (161 resistente og 13 intolerante over for imatinib). Gennemsnitstid fra diagnose til start af behandling var 82 måneder. Medianbehandlingsvarigheden med dasatinib var 14 måneder med 31% af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (vurderet hos 41 patienter med CCyR) ved 24 måneder var 46%. Yderligere effekteresultater fremgår af Tabel 11.

CML i myeloid blastfase

Der er gennemført et åbent, enkeltarms-, multicenter-studie med patienter med intolerans eller resistens over for imatinib. Ialt 109 patienter fik dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (99 resistente og 10 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 48 måneder. Medianbehandlingsvarigheden med dasatinib var 3,5 måneder med 12% af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (vurderet hos 19 patienter med CCyR) ved 24 måneder var 68%. Yderligere effekteresultater fremgår af Tabel 11.

CML i lymfoid blastfase og Ph+ ALL

Der er gennemført et åbent, enkeltarms-, multicenter-studie med patienter med CML i lymfoid blastfase eller Ph+ ALL, som var resistente eller intolerante over for tidligere imatinibbehandling. Ialt 48 patienter med CML i lymfoid blastfase fik dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (42 resistente og 6 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 28 måneder. Medianbehandlingsvarigheden med dasatinib var 3 måneder med 2% behandlet i > 24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (alle 22 behandlede patienter med CCyR) ved 24 måneder var 50%. Derudover fik 46 patienter med Ph+ ALL dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (44 resistente og 2 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 18 måneder. Medianbehandlingsvarigheden med dasatinib var 3 måneder med 7% af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (alle 25 behandlede patienter med CCyR) ved 24 måneder var 52%. Yderligere effekteresultater fremgår af Tabel 11. Det bør bemærkes, at der hurtigt blev opnået større hæmatologisk respons (MaHR) (de fleste inden for 35 dage efter første administration af dasatinib til patienter med CML i lymfoid blastfase, og inden for 55 dage for patienter med Ph+ ALL).

Tabel 11: Effekt i enkeltarmede fase II-studier med SPRYCEL^a

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

Data beskrevet i tabellen er fra studier, hvor der blev anvendt en startdosis på 70 mg to gange dagligt. Se pkt. 4.2 for den anbefalede startdosis.

^a Tal angivet i fed er resultater af de primære endepunkter.

^b Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Større hæmatologisk respons: (MaHR) = fuldstændigt hæmatologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukæmi (NEL).

CHR (kronisk CML): WBC ≤ institutionel ULN, trombocytter < 450.000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, < 5% myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter i perifert blod < 20% og ingen ekstramedullær involvering.

CHR (fremskreden CML/Ph+ ALL): WBC ≤ institutionel ULN, ANC ≥ 1.000/mm³, trombocytter ≥ 100.000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster ≤ 5%, < 5% myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter i perifert blod < 20% og ingen ekstramedullær involvering.

NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC ≥ 500/mm³ og < 1.000/mm³ eller trombocytter ≥ 20.000/mm³ og ≤ 100.000/mm³.

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

n/a = ikke relevant; CI = konfidensinterval; ULN = øvre normalgrænse.

Resultater for patienter med knoglemarvstransplantation efter behandling med dasatinib er endnu ikke fuldt evalueret.

Fase-III kliniske studier med patienter med CML i kronisk, accelereret eller myeloid blastfase og Ph+ ALL, som var resistente eller intolerante over for imatinib

Der er gennemført 2 randomiserede, åbne studier for at evaluere effekten af dasatinib, administreret én gang dagligt sammenlignet med dasatinib, administreret 2 gange dagligt. Nedenstående resultater er baseret på mindst 2 år og 7 års opfølgning efter behandlingsstart med dasatinib.

Studie 1

I studiet med CML i kronisk fase, var det primære endepunkt MCyR hos imatinib resistente patienter. Det vigtigste sekundære endepunkt var MCyR i forhold til total daglig dosis hos imatinib resistente patienter. Andre sekundære endepunkter omfattede varighed af MCyR, PFS samt samlet overlevelse. I alt 670 patienter, af hvem 497 var imatinib resistente, blev randomiseret til dasatinib 100 mg én gang dagligt, 140 mg én gang dagligt, 50 mg 2 gange dagligt eller 70 mg 2 gange dagligt. Medianbehandlingsvarigheden for alle patienter i fortsat behandling med en opfølgningsperiode på mindst 5 år (n=205) var 59 måneder (28-66 måneder). Medianbehandlingsvarigheden for alle patienter ved en opfølgningsperiode på 7 år var ca. 29,8 måneder (1-92,9 måneder).

Der blev opnået effekt på tværs af alle dasatinib behandlingsgrupper med dosering én gang dagligt med sammenlignelig effekt (non-inferior) i forhold til dosering 2 gange dagligt for det primære

effektendepunkt (forskel i MCyR 1,9%; 95% konfidensinterval [-6,8% - 10,6%]); behandling med 100 mg 1 gang dagligt viste imidlertid forbedret sikkerhed og tolerabilitet. Effekteresultaterne er vist i tabel 12 og 13.

Tabel 12: Effekt af SPRYCEL i fase 3-studie vedrørende dosisojustering: imatinib resistent eller -intolerant CML i kronisk fase (resultater ved år 2)^a

Alle patienter	n=167
Imatinib resistente patienter	n=124
Hæmatologisk responsrate^b (%) (95% CI)	
CHR	92% (86-95)
Cytogenetisk respons^c (%) (95% CI)	
MCyR	
Alle patienter	63% (56-71)
Imatinib resistente patienter	59% (50-68)
CCyR	
Alle patienter	50% (42-58)
Imatinib resistente patienter	44% (35-53)
Major molekylært respons hos patienter, der opnår CCyR^d (%) (95% CI)	
Alle patienter	69% (58-79)
Imatinib resistente patienter	72% (58-83)

^a Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 100 mg én gang dagligt.

^b Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Komplet hæmatologisk respons (CHR) (kronisk CML): WBC ≤ institutionel ULN, blodplader <450.000/mm³, ingen blastceller eller promyelocytter i perifert blod, <5% myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod <20% og ingen ekstramedullær involvering.

^c Cytogenetisk responskriterier: komplet (0% Ph+ metafaser) eller delvis (>0%–35%). MCyR (0%–35%) kombinerer både komplet og delvist respons.

^d Major molekylære responskriterier: Defineret som BCR-ABL/kontroltranskriptioner ≤0,1% ved RQ-PCR i perifere blodprøver.

Tabel 13: Langvarig virkning af SPRYCEL i fase 3 dosisojusteringsstudie: imatinib resistente eller intolerante patienter med CML i kronisk fase^a

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

^a Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 100 mg én gang dagligt.

^b Progression blev defineret som øget WBC-tal, tab af CHR eller MCyR, ≥30% stigning i Ph+ metafaser, bekræftet AP/BP-sygdom eller død. PFS blev analyseret ud fra princippet intent-to-treat, og patienterne blev fulgt til hændelser inkluderende efterfølgende behandling.

Baseret på Kaplan-Meier-estimer var antallet af patienter, som opretholdt MCyR i 18 måneder, 93% (95% CI: [88%-98%]) for de patienter, der blev behandlet med dasatinib 100 mg én gang dagligt.

Effekten blev også vurderet hos patienter, som var intolerante over for imatinib. Hos denne patientpopulation, som fik 100 mg én gang dagligt, blev MCyR opnået hos 77% og CCyR hos 67%.

Studie 2

I studiet med CML i fremskreden fase og Ph+ALL var det primære endepunkt MaHR. I alt 611 patienter blev randomiseret til dasatinib 140 mg én gang dagligt eller 70 mg 2 gange dagligt. Medianbehandlingsvarighed var ca. 6 måneder (0,03-31 måneder interval).

Dosering én gang dagligt viste sammenlignelig effekt (non-inferioritet) med dosering 2 gange dagligt med hensyn til det primære effektendepunkt (forskel i MaHR 0,8%; 95% konfidensinterval [-7,1% - 8,7%]); behandling med 140 mg én gang dagligt viste imidlertid forbedret sikkerhed og tolerabilitet. Responstrater er vist i tabel 14.

Tabel 14: Effekt af SPRYCEL i fase III-studie vedrørende dosisojustering: CML og Ph+ ALL i fremskreden fase (resultater efter 2 år)^a

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

^a Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 140 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

^b Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Større hæmatologisk respons: (MaHR) = fuldstændigt hæmatologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukæmi (NEL).

CHR: WBC ≤ institutionel ULN, ANC ≥ 1.000/mm³, trombocytter ≥ 100.000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster ≤ 5%, < 5% myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter i perifert blod < 20% og ingen ekstramedullær involvering.

NEL: samme kriterier som for CHR, men ANC ≥ 500/mm³ og < 1.000/mm³ eller trombocytter ≥ 20.000/mm³ og ≤ 100.000/mm³.

^c MCyR kombinerer både fuldstændigt (0% Ph+metafaser) og delvist (> 0%-35%) respons.

CI = konfidensinterval; ULN = øvre normalgrænse.

Hos patienter med CML i accelereret fase, som blev behandlet med 140 mg én gang dagligt, blev medianvarighed af MaHR og den samlede medianoverlevelse ikke nået; median PFS var 25 måneder.

Hos patienterne med CML i myeloid blastfase, som blev behandlet med 140 mg én gang dagligt, var medianvarighed af MaHR 8 måneder, median PFS var 4 måneder, og den samlede medianoverlevelse var 8 måneder. Hos patienterne med CML i lymfoid blastfase, som blev behandlet med 140 mg én gang dagligt, var medianvarigheden af MaHR 5 måneder, median PFS var 5 måneder, og den samlede medianoverlevelse var 11 måneder.

Hos patienter med Ph+ ALL, som blev behandlet med 140 mg én gang dagligt, var medianvarigheden af MaHR 5 måneder, median PFS var 4 måneder, og den samlede medianoverlevelse var 7 måneder.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med CML

Blandt 130 patienter med CML i kronisk fase (CML-CP) behandlet i to pædiatriske studier et fase I, åbent, non-randomiseret dosisintervalforsøg og et fase II, åbent, non-randomiseret forsøg, var 84 patienter (udelukkende fra fase II-forsøget) nydiagnosticerede med CML-CP og 46 patienter (17 fra fase I-forsøget og 29 fra fase II-forsøget) resistente eller intolerante overfor tidligere behandling med imatinib. Syvoghalvfems af de 130 pædiatriske patienter med CML-CP blev behandlet med SPRYCEL tabletter 60 mg/m² én gang dagligt (maximumdosis på 100 mg én gang dagligt for patienter med højt BSA). Patienter blev behandlet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Primære effektendepunkter var komplet cytogenetisk respons (CCyR), betydeligt cytogenetisk respons (MCyR) og betydeligt molekylært respons (MMR). Resultaterne er angivet i Tabel 15.

Tabel 15: Effekt af SPRYCEL hos pædiatriske patienter med CML-CP
Kumulativt respons over tid efter minimum opfølgningsperiode

	3 måneder	6 måneder	12 måneder	24 måneder
CCyR				
(95% CI)				
Nydiagnosticeret (N = 51) ^a	43,1% (29,3; 57,8)	66,7% (52,1; 79,2)	96,1% (86,5; 99,5)	96,1% (86,5; 99,5)
Forudgående imatinib (N = 46) ^b	45,7% (30,9; 61,0)	71,7% (56,5; 84,0)	78,3% (63,6; 89,1)	82,6% (68,6; 92,2)
MCyR				
(95% CI)				
Nydiagnosticeret (N = 51) ^a	60,8% (46,1; 74,2)	90,2% (78,6; 96,7)	98,0% (89,6; 100)	98,0% (89,6; 100)
Forudgående imatinib (N = 46) ^b	60,9% (45,4; 74,9)	82,6% (68,6; 92,2)	89,1% (76,4; 96,4)	89,1% (76,4; 96,4)
MMR				
(95% CI)				
Nydiagnosticeret (N = 51) ^a	7,8% (2,2; 18,9)	31,4% (19,1; 45,9)	56,9% (42,2; 70,7)	74,5% (60,4; 85,7)
Forudgående imatinib (N = 46) ^b	15,2% (6,3; 28,9)	26,1% (14,3; 41,1)	39,1% (25,1; 54,6)	52,2% (36,9; 67,1)

^a Patienter fra et fase-II pædiatrisk studie med nydiagnosticeret CML-CP, der får oral tabletformulering

^b Patienter fra fase-I og fase-II pædiatriske studier i imatinib resistent eller -intolerant CML-CP, som får oral tabletformulering

Efter minimum 7 års opfølgning i det pædiatriske fase-I studie blandt 17 patienter med imatinib resistent eller intolerant CML-CP var medianvarigheden af progressionsfri overlevelse (PFS) 53,6 måneder og raten af OS var 82,4%.

I det pædiatriske fase-II-studie med patienter, der fik tabletformuleringen, var den estimerede 24-måneders PFS blandt de 51 patienter med nydiagnosticeret CML-CP 94,0% (82,6; 98,0) og 81,7% (61,4; 92,0) blandt de 29 patienter med imatinib resistent/intolerant CML-CP. Efter 24 måneders opfølgning var OS i nydiagnosticerede patienter 100% og 96,6% i imatinib resistente eller intolerante patienter.

I det pædiatriske fase-II-studie progredierede 1 nydiagnosticeret patient og 2 imatinib resistente eller intolerante patienter til CML i blastfasen.

Der var 33 nydiagnosticerede patienter med CML-CP, der fik SPRYCEL pulver til oral suspension ved en dosis på 72 mg/m². Denne dosis repræsenterer 30% lavere eksponering sammenlignet med den anbefalede dosis (se pkt. 5.2 i Produktresuméet for SPRYCEL pulver til oral suspension). Hos disse patienter var CCyR og MMR hhv. 87,9% [95%CI: (71,8-96,6)] og 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] ved 12 måneder.

Blandt dasatinib behandlede CML-CP pædiatriske patienter tidligere eksponeret over for imatinib blev følgende mutationer påvist ved behandlingens afslutning: T315A, E255K og F317L. E255K og F317L

blev dog også påvist før behandlingen start. Ingen mutationer blev påvist i nydiagnosticerede CML-CP patienter ved behandlingens afslutning.

Pædiatriske patienter med ALL

Effekten af SPRYCEL i kombination med kemoterapi blev vurderet i et pivotalt studie med pædiatriske patienter, der var over 1 år og havde nydiagnosticeret Ph+ ALL.

I dette historisk kontrollerede fase II-multicenterstudie med dasatinib som supplement til standardkemoterapi fik 106 pædiatriske patienter med nydiagnosticeret Ph+ ALL, hvoraf 104 patienter havde bekræftet Ph+ ALL, dasatinib i en daglig dosis på 60 mg/m² i et kontinuerligt dosisregime i op til 24 måneder i kombination med kemoterapi. 82 patienter fik udelukkende dasatinib tabletter, og 24 patienter fik dasatinib pulver til oral suspension mindst én gang, ud af dem fik 8 patienter udelukkende dasatinib pulver til oral suspension. Standardkemoterapiregimet var det samme som det, der blev anvendt i AIEOP-BFM ALL 2000-studiet (kemoterapeutisk standardmultistofs-kemoterapiprotokol). Det primære effektendepunkt var hændelsesfri overlevelse (EFS) efter 3 år, som var 65,5% (55,5; 73,7).

Raten for MRD-negativitet (minimal restsygdom) vurderet vha. Ig/TCR var 71,7% ved afslutningen af konsolideringen for alle behandlede patienter. Da raten var baseret på 85 patienter med evaluerbare Ig/TCR-vurderinger, var estimatet 89,4%. Raterne for MRD-negativitet ved afslutningen af induktionen og konsolideringen målt vha. flowcytometri var henholdsvis 66,0% og 84,0%.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Dasatinibs farmakokinetik er evalueret hos 229 voksne, raske frivillige og hos 84 patienter.

Absorption

Dasatinib absorberes hurtigt hos patienter efter oral administration, med maksimal koncentration efter 0,5 til 3 timer. Efter oral administration er stigningen i gennemsnitlig eksponering (AUC_T) ca. proportional med dosisstigningen over et dosisspænd på 25–120 mg 2 gange dagligt. Den overordnede gennemsnitlige halveringstid af dasatinib er cirka 5-6 timer hos patienter.

Data fra raske frivillige, der fik enkeltdosis dasatinib 100 mg 30 minutter efter et fedtrigt måltid, viste en 14% stigning i gennemsnitligt AUC for dasatinib. Et fedtfattigt måltid 30 minutter inden dasatinib resulterede i en stigning i gennemsnitligt AUC for dasatinib på 21%. Den observerede effekt af fødeindtag repræsenterer ikke klinisk relevante ændringer i eksponeringen. Variabiliteten i dasatinib-eksponering er højere i fastende tilstand (47% CV) sammenlignet med et fedtfattigt måltid (39% CV) og et måltid med højt fedtindhold (32% CV).

På baggrund af PK-analysen af patientpopulationen blev variabiliteten i dasatinib-eksponering estimeret til hovedsageligt at skyldes variation i biotilgængelighed mellem prøvetagningerne (44% CV) og i mindre grad interindividuel variabilitet i biotilgængelighed og interindividuel variabilitet i clearance (henholdsvis 30 % og 32% CV). Den tilfældige variation i eksponering mellem prøvetagningerne forventes ikke at påvirke den kumulative eksponering og effekten eller sikkerheden.

Fordeling

Dasatinib har hos patienter et stort tilsyneladende fordelingsvolumen (2.505 l), variationskoefficient (CV% 93%), hvilket tyder på, at produktet i omfattende grad fordeles i det ekstravaskulære rum. Ved klinisk relevante koncentrationer af dasatinib var binding til plasmaproteiner ca. 96%, på basis af *in vitro*-eksperimenter.

Biotransformation

Dasatinib metaboliseres i omfattende grad hos mennesker, og mange enzymer er involverede i metabolismen. Hos raske frivillige, der fik 100 mg [¹⁴C]-mærket dasatinib, udgjorde uomdannet dasatinib 29% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma. Plasmakoncentration og målt *in vitro* aktivitet viser, at dasatinibmetabolitter sandsynligvis ikke spiller en større rolle i produktets observerede farmakologi. CYP3A4 er i høj grad ansvarlig for metabolismen af dasatinib.

Elimination

Dasatinibs gennemsnitlige terminale halveringstid er 3-5 timer. Den gennemsnitlige tilsyneladende orale clearance er 363,8 l/t (CV% 81,3%).

Udskillelse finder primært sted gennem fæces, mest i form af metabolitter. Efter oral enkeltdosis af [¹⁴C]-mærket dasatinib, var ca. 89% af dosis udskilt inden for 10 dage, og henholdsvis 4% og 85% af radioaktiviteten kunne genfindes i urin og fæces. Uomdannet dasatinib stod for henholdsvis 0,1% og 19% af dosis i urin og fæces, mens resten af dosis var metabolitter.

Lever- og nyreinsufficiens

Effekten af en enkeltdosis dasatinib på farmakokinetikken ved leverinsufficiens blev undersøgt hos 8 forsøgspersoner med moderat leverinsufficiens, som fik en dosis på 50 mg, og 5 forsøgspersoner med alvorlig leverinsufficiens, som fik en dosis på 20 mg sammenlignet med sammenlignelige raske forsøgspersoner, som fik en dosis på 70 mg dasatinib. Hos forsøgspersoner med moderat leverinsufficiens var dasatinibs gennemsnitlige C_{max} og AUC, justeret for 70 mg dosen, nedsat med henholdsvis 47% og 8% sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Hos forsøgspersoner med alvorlig leverinsufficiens var den gennemsnitlige C_{max} og AUC, justeret for 70 mg dosen, nedsat med henholdsvis 43% og 28% sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Dasatinib og dets metabolitter udskilles minimalt via nyrerne.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for dasatinib er blevet evalueret hos 104 pædiatriske patienter med leukæmi eller solide tumorer (72, der fik tabletformuleringen og 32, som fik pulver til oral suspension).

I et pædiatrisk farmakokinetisk studie er den dosisnormaliserede eksponering af dasatinib (C_{avg} , C_{min} og C_{max}) sammenlignelig mellem 21 patienter med CP-CML og 16 patienter med Ph+ ALL.

Farmakokinetikken for tabletformuleringen af dasatinib blev evalueret i 72 pædiatriske patienter med recidiv eller refraktær leukæmi eller solide tumorer ved orale doser, der strækker sig fra 60 til 120 mg/m² én gang dagligt og 50 til 110 mg/m² to gange dagligt. Data fra to studier blev poolet og viste, at dasatinib absorberes hurtigt. Gennemsnitlig T_{max} blev observeret mellem 0,5 og 6 timer og den gennemsnitlige halveringstid strakte sig fra 2 til 5 timer hen over alle dosisniveauer og aldersgrupper. PK for dasatinib viste dosisproportionalitet med en dosisrelateret stigning i eksponering observeret hos pædiatriske patienter. Der var ingen signifikant forskel på dasatinibs PK mellem børn og unge. De geometriske middelværdier for dosisnormaliseret dasatinib C_{max} , AUC (0-T) og AUC (INF) så ud til at være sammenlignelige mellem børn og unge ved forskellige dosisniveauer. En PPK-modelbaseret simulation forudsagde, at den kropsvægtinddelte dosisanbefaling beskrevet for tabletten i pkt. 4.2 forventes at give en lignende eksponering som en tabletdosis på 60 mg/m². Disse data bør tages med i overvejelserne, hvis patienter skal skifte fra tabletter til pulver til oral suspension eller omvendt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dasatinibs ikke-kliniske sikkerhedsprofil er vurderet i mange *in vitro* og *in vivo*-studier med mus, rotter, aber og kaniner.

Der sås hovedsageligt toksicitet i det gastrointestinale, hæmatopoietiske og lymfoide system. Gastrointestinal toksicitet var dosisbegrænsende hos rotter og aber, da tarmen vedvarende var et målorgan. Hos rotter var minimale til milde fald i erythrocytparametre ledsaget af knoglemarvsforandringer; tilsvarende forandringer sås hos aber med lavere incidens. Lymfoid toksicitet hos rotter bestod i lymfoidtab i lymfeglandler, milt og thymus samt reduceret vægt af lymfoide organer. Forandringer i de gastrointestinale, hæmatopoietiske og lymfoide systemer var reversible efter behandlingsophør.

Nyreforandringer hos aber behandlet i op til 9 måneder var begrænset til en stigning i baggrundsnyremineralisering. I et akut, oralt enkeltdosisstudie med aber sås kutan blødning, men dette sås ikke i studier med gentagne doser, hverken hos aber eller rotter. Hos rotter hæmmede dasatinib trombocyttaggregationen *in vitro* og forlængede overhudsblødning *in vivo*, men forårsagede ikke spontan blødning.

Dasatinib aktivitet *in vitro* i hERG- og Purkinje-fiberassays tydede på et potentiale for forlængelse af kardiel ventrikelrepolarisering (QT-interval). I et *in vivo* enkeltdosisstudie med telemetri-monitorede aber, der var ved bevidsthed, er der dog ikke set ændringer i QT-interval eller formen af ekg-takker.

Dasatinib var ikke mutagent i *in vitro* bakterielle celle-assay (Ames test) og var ikke genotoksisk i et *in vivo* mikronukleus-studie med rotter. Dasatinib var clastogent *in vitro* med deling af CHO-celler (Chinese Hamster Ovary cells).

I et konventionelt rottefertilitetsstudie og i et studie vedrørende tidlig embryoudvikling påvirkede dasatinib ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter, men inducerede embryoletalitet ved dosisniveauer omtrent svarende til human klinisk eksponeringer. Dasatinib har tilsvarende induceret embryoletalitet med nedsat kuldstørrelse i embryoføtale udviklingsstudier hos rotter samt føtale skeletforandringer hos såvel rotter og kaniner. Disse virkninger forekom ved doser, der ikke gav maternal toksicitet, hvilket tyder på, at dasatinib er selektivt reproduktionstoksisk fra implantering til og med organogenesen er afsluttet.

Dasatinib inducerede immunosuppression hos mus, som var dosisrelateret og effektivt kunne behandles med dosisreduktion og/eller ændringer i dosisskemaet. Dasatinib havde fototoksisk potentiale i et *in vitro* neutral red uptake fototoksicitets-assay i musefibroblaster. Dasatinib anses for at være ikke-fototoksisk *in vivo* efter en enkelt oral administration til hårløse hunmus ved doser op til 3 gange større end de humane doser efter administration af den anbefalede terapeutiske dosis (baseret på AUC).

I et to-årigt karcinogenicitetsstudie fik rotter orale dasatinib doser på 0,3, 1 og 3 mg/kg/dag. Den højeste dosis medførte plasmaniveauer (AUC), der generelt svarer til niveauet hos mennesker ved den anbefalede startdosis på mellem 100 mg og 140 mg dagligt. Der blev observeret en klinisk signifikant stigning i den samlede hyppighed af planocellulært karcinom og papillomer i uterus og cervix hos høj-dosis hunrotter og i prostataadenom hos lav-dosis hanrotter. Hvorvidt fundene fra karcinogenicitetsstudiet med rotter har relevans for mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

Filmovertæk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg, SPRYCEL 70 mg filmovertrukne tabletter
Alu/Alu blistere (kalender-blistere eller perforerede enkeltdosisblister).
HDPE-flaske med børnesikret polypropylenlåg og et silicagel-tørremiddel.

Æske der indeholder 56 filmovertrukne tabletter i 4 kalender-blistere, som hver indeholder 14 filmovertrukne tabletter.

Æske der indeholder 60 × 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblister.

Æske der indeholder en flaske med 60 filmovertrukne tabletter.

SPRYCEL 100 mg filmovertrukne tabletter
Alu/Alu blistere (perforerede enkeltdosisblister).
HDPE-flaske med børnesikret polypropylenlåg og et silicagel-tørremiddel.

Æske der indeholder 30×1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblister.

Æske der indeholder en flaske med 30 filmovertrukne tabletter.

SPRYCEL 80 mg og SPRYCEL 140 mg filmovertrukne tabletter
Alu/Alu blistere (perforerede enkeltdosisblister).
HDPE-flaske med børnesikret polypropylenlåg.

Æske der indeholder 30×1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblister.

Æske der indeholder en flaske med 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

De filmovertrukne tabletter består af en kernetablet, omgivet af filmovertræk for at undgå, at sundhedspersonalet udsættes for det aktive stof. Det anbefales at anvende latex- eller nitrilhandsker til hensigtsmæssig bortskaffelse af tabletter, der utilsigtet knuses eller knækkes for at minimere risikoen for optagelse gennem huden.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

SPRYCEL 20 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

SPRYCEL 50 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

SPRYCEL 70 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

SPRYCEL 80 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

SPRYCEL 100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

SPRYCEL 140 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. november 2006

Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 10 mg/ml pulver til oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én flaske med pulver til oral suspension indeholder 990 mg dasatinib (som monohydrat). Efter rekonstitution indeholder én flaske 99 ml oral suspension. Hver ml oral suspension indeholder 10 mg dasatinib (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml oral suspension indeholder omtrent 291 mg saccharose, 2,1 mg natrium, 0,25 mg natriumbenzoat, 0,25 mg benzoesyre, 0,017 mg benzylalkohol og <10 ppm svovldioxid (E220).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension.
Hvidt til næsten hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

SPRYCEL er indiceret til behandling af pædiatriske patienter med:

- nydiagnosticeret Philadelphia kromosom-positiv myelogen leukæmi i den kroniske fase (Ph+ CML-CP) eller Ph+ CML-CP, der var resistent overfor forudgående behandling, herunder imatinib.
- nydiagnosticeret Ph+ akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) i kombination med kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med leukæmi.

Dosering

Dosering er baseret på legemsvægt (se Tabel 1). Dasatinib administreres oralt en gang dagligt i form af enten SPRYCEL pulver til oral suspension eller filmovertrukne tabletter (se Produktresumé for SPRYCEL filmovertrukne tabletter). Dosis bør genberegnes hver tredje måned baseret på ændringer i kropsvægten, eller oftere om nødvendigt. Tabletten anbefales ikke til patienter, der vejer mindre end 10 kg; pulveret til oral suspension bør bruges til disse patienter. Det anbefales at basere øgning eller reduktion af dosis på den enkelte patients respons og tolerance. Der er ingen erfaring med SPRYCEL behandling til børn under 1 år.

SPRYCEL filmovertrukne tabletter og SPRYCEL pulver til oral suspension er ikke bioækvivalente. Patienter, der er i stand til at synke tabletter og som gerne vil skifte fra SPRYCEL pulver til oral suspension til SPRYCEL tabletter, eller patienter, der ikke er i stand til at synke tabletter, og som gerne vil skifte fra tabletter til oral suspension, kan frit gøre det, såfremt de korrekte doseringsanbefalinger for doseringsformen følges.

Den anbefalede daglige startdosis af SPRYCEL pulver til oral suspension til pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP eller Ph+ ALL og voksne patienter med Ph+ CML-CP, der ikke er i stand til at synke tabletter, er vist i Tabel 1.

Tabel 1: Dosering af SPRYCEL pulver til oral suspension for patienter med Ph+ CML-CP og pædiatriske patienter med Ph+ ALL (10 mg/ml suspension efter rekonstitution)

Legemsvægt (kg)	Daglig dosis, ml (mg)
5 til mindre end 10 kg	4 ml (40 mg)
10 til mindre end 20 kg	6 ml (60 mg)
20 til mindre end 30 kg	9 ml (90 mg)
30 til mindre end 45 kg	10,5 ml (105 mg)
mindst 45 kg	12 ml (120 mg)

Dosis af pulver til oral suspension til voksne patienter med accelereret, myeloid eller lymfoid blastfase (fremskreden fase) CML eller Ph+ ALL er ikke fastlagt.

Behandlingsvarighed

I kliniske studier er behandling med SPRYCEL hos voksne med Ph+ CML-CP, accelereret, myeloid eller lymfoid blastfase (fremskreden fase) CML eller Ph+ ALL og pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP fortsat indtil sygdomsprogression, eller indtil patienten ikke længere tålte behandlingen. Det er ikke undersøgt, hvilken effekt det på lang sigt har på sygdomsforløbet at seponere behandlingen, efter der er opnået cytogenetisk eller molekylært respons [herunder fuldstændigt cytogenetisk respons (CCyR), major molekylært respons (MMR) og MR4,5].

I kliniske studier er behandling med SPRYCEL hos pædiatriske patienter med Ph+ ALL administreret kontinuerligt som supplement til successive serier af standardkemoterapi i højst to år. Hos patienter, der får en efterfølgende stamcelletransplantation, kan SPRYCEL administreres i yderligere et år efter transplantationen.

For at opnå den anbefalede dosis findes SPRYCEL som 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg og 140 mg filmovertrukne tabletter og pulver til oral suspension (10 mg/ml suspension efter rekonstitution). Det anbefales at basere stigning eller reduktion af dosis på patientens respons og tolerabilitet.

Dosiseskalering

Følgende dosiseskaleringer, vist i Tabel 2, anbefales til pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP, som ikke opnår et hæmatologisk, cytogenetisk og molekylært respons på de anbefalede tidspunkter, ifølge gældende behandlingsvejledninger, og som tåler behandlingen.

Tabel 2: Dosiseskaleringer for patienter med Ph+ CML-CP.

	Dosis (maksimal daglig dosis)	
	Startdosis	Eskalering
Pulver til oral suspension	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)
	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)
	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)

Dosiseskalering frarådes til pædiatriske patienter med Ph+ ALL, da SPRYCEL administreres i kombination med kemoterapi til disse patienter.

Dosisjustering ved bivirkninger

Myelosuppression

I kliniske studier er myelosuppression blevet behandlet med dosisafbrydelse, dosisreduktion eller seponering af forsøgsbehandling. Transfusion af trombocytter og røde blodlegemer anvendtes i det omfang, det var relevant. Hos patienter med resistent myelosuppression er hæmatopoietisk vækstfaktor blevet anvendt.

Retningslinjer for dosisændringer hos pædiatriske patienter med CML-CP er opsummeret i Tabel 3. Retningslinjer for pædiatriske patienter med Ph+ ALL behandlet i kombination med kemoterapi kan ses i et særskilt afsnit efter tabellen.

Tabel 3: Dosisjustering for neutropeni og trombocytopeni hos pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP.

	Dosis (maksimal daglig dosis)			
		Oprindelig startdosis	Ettrins dosisreduktion	Tottrins dosisreduktion
1. Hvis cytopeni bliver ved i mere end 3 uger, check da om cytopeni er relateret til leukæmien (knoglemarvsaspirat eller -biopsi)	Pulver til oral suspension	4 ml (40 mg)	3 ml (30 mg)	2 ml (20 mg)
		6 ml (60 mg)	5 ml (50 mg)	4 ml (40 mg)
		9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)	6 ml (60 mg)
		10,5 ml (105 mg)	9 ml (90 mg)	7 ml (70 mg)
		12 ml (120 mg)	10 ml (100 mg)	8 ml (80 mg)
2. Hvis cytopeni ikke er relateret til leukæmi stoppes behandlingen indtil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 75 \times 10^9/l$ og genoptages derefter med den oprindelige startdosis eller ved en nedsat dosis.				
3. Hvis cytopeni kommer igen, skal knoglemarvsaspirat/-biopsi gentages og behandlingen genoptages ved en lavere dosis.				

ANC: absolut neutrofilantal

Hvis grad ≥ 3 neutropeni eller trombocytopeni recidiverer under komplet hæmatologisk respons (CHR) hos pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP, bør SPRYCEL pauseres og kan senere genoptages ved en lavere dosis. Midlertidige dosisreduktioner for intermediære grader af cytopeni og sygdomsrespons kan implementeres efter behov.

For pædiatriske patienter med Ph+ ALL frarådes dosisændringer i tilfælde af grad 1 til 4 hæmatologiske toksiciteter. Hvis neutropeni og/eller trombocytopeni medfører en udsættelse af den næste behandlingsserie på mere end 14 dage, skal behandlingen med SPRYCEL afbrydes og genoptages på samme dosisniveau, når næste behandlingsserie påbegyndes. Hvis neutropeni og/eller trombocytopeni fortsætter, og den næste behandlingsserie udsættes yderligere 7 dage, skal der udføres en knoglemarvsundersøgelse for at vurdere cellularitet og procentdel af blaster. Hvis marvcellulariteten er $<10\%$, skal behandlingen med SPRYCEL afbrydes, indtil ANC $> 500/\mu l$

($0,5 \times 10^9/l$), hvor behandlingen kan genoptages på fuld dosis. Hvis marvcellulariteten er $>10\%$, kan en genoptagelse af behandlingen med SPRYCEL overvejes.

Ikke-hæmatologiske bivirkninger

Hvis der opstår en moderat, grad 2, ikke-hæmatologisk bivirkning med dasatinib, skal behandlingen afbrydes, indtil bivirkningen er forsvundet eller vendt tilbage til *baseline*. Behandlingen genoptages med samme dosis, hvis det er første tilfælde og med reduceret dosis, hvis bivirkningen er tilbagevendende. Hvis der udvikles alvorlige, grad 3 eller 4, ikke-hæmatologiske bivirkninger med dasatinib, afbrydes behandlingen, indtil bivirkningen er forsvundet. Herefter genoptages behandlingen, eventuelt med reduceret dosis, afhængigt af bivirkningens initiale sværhedsgrad. Hos pædiatriske patienter med CML-CP med ikke-hæmatologiske bivirkninger bør anbefalingerne for dosisreduktion for hæmatologiske bivirkninger beskrevet ovenfor følges. Hos pædiatriske patienter med Ph⁺ ALL med ikke-hæmatologiske bivirkninger bør dosis reduceres ét niveau efter behov i henhold til anbefalingerne for dosisreduktion for hæmatologiske bivirkninger beskrevet ovenfor.

Pleuraeffusion

Hvis pleuraeffusion diagnosticeres, skal dasatinib afbrydes, indtil patienten er undersøgt, asymptomatisk eller er vendt tilbage til *baseline*. Hvis episoden ikke bedres inden for ca. en uge, bør behandling med diuretika eller kortikosteroider eller begge dele overvejes (se pkt. 4.4 og 4.8). Efter opklaring af den første episode bør genintroduktion af dasatinib ved det samme dosisniveau overvejes. Efter opklaring af en efterfølgende episode bør genintroduktion af dasatinib ved ét dosisniveau lavere overvejes. Efter opklaring af en alvorlig (grad 3 eller 4) episode kan behandlingen genoptages efter behov ved en reduceret dosis afhængig af bivirkningens initiale sværhedsgrad.

Dosisreduktion for samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere

Samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere og grapefrugtjuice sammen med SPRYCEL skal undgås (se pkt. 4.5). Om muligt skal der vælges et andet samtidigt lægemiddel uden eller med minimalt potentiale for enzymhæmning. Hvis SPRYCEL skal administreres med en potent CYP3A4-hæmmer, skal der overvejes en dosisreduktion til:

- 40 mg dagligt for patienter, der tager SPRYCEL 140 mg dagligt.
- 20 mg dagligt for patienter, der tager SPRYCEL 100 mg dagligt.
- 20 mg dagligt for patienter, der tager SPRYCEL 70 mg dagligt.

For patienter, der tager SPRYCEL 60 mg eller 40 mg dagligt, skal det overvejes at seponere SPRYCEL dosen, indtil CYP3A4-hæmmeren er seponeret, eller at skifte til en lavere dosis med formuleringen pulver til oral suspension. Sørg for en udvaskningsperiode på cirka 1 uge efter hæmmeren er seponeret, før genoptagelse af SPRYCEL.

Disse reducerede doser af SPRYCEL forventes at justere arealet under kurven (AUC) svarende til, hvad der observeres uden CYP3A4-hæmmere. Der er imidlertid ikke tilgængelige kliniske data med disse dosisjusteringer hos patienter, der får potente CYP3A4-hæmmere. Hvis SPRYCEL ikke tåles efter dosisreduktion, skal enten den potente CYP3A4-hæmmer seponeres, eller behandlingen med SPRYCEL afbrydes, indtil hæmmeren seponeres. Sørg for en udvaskningsperiode på cirka 1 uge efter hæmmeren er seponeret, før dosis af SPRYCEL øges.

Retningslinjer for dosisreduktion for pædiatriske patienter, som skal have SPRYCEL pulver til oral suspension administreret sammen med en potent CYP3A4-hæmmer, vises i Tabel 4.

Tabel 4: Dosisreduktion for samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere til pædiatriske patienter

Legemsvægt (kg)	Dosis	
	Oprindelig dosis	Dosisreduktion
Pulver til oral suspension		
5 til under 10	4 ml (40 mg)	1 ml (10 mg)
10 til under 20	6 ml (60 mg)	1 ml (10 mg)
20 til under 30	9 ml (90 mg)	2 ml (20 mg)
30 til under 45	10,5 ml (105 mg)	2 ml (20 mg)

mindst 45	12 ml (120 mg)	2,5 ml (25 mg)
-----------	----------------	----------------

Særlige patientgrupper

Ældre

Der er ikke observeret klinisk relevante, aldersrelaterede, farmakokinetiske forskelle hos disse patienter. Specifikke dosisanbefalinger for ældre er ikke nødvendige.

Leverinsufficiens

Patienter med let, moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion kan få den anbefalede startdosis. Dog bør SPRYCEL anvendes med forsigtighed hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Nyreinsufficiens

Der er ikke gennemført kliniske studier med SPRYCEL hos patienter med nedsat nyrefunktion (patienter med en serumkreatinin-koncentration > 3 gange den øvre normalgrænse blev ekskluderet fra studiet med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase, og patienter med en serumkreatinin-koncentration > 1,5 gange den øvre normalgrænse blev ekskluderet i studier med patienter med CML i kronisk fase med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib). Da dasatinib og dets metabolitter har en nyre-clearance < 4%, forventes total-clearance ikke at falde hos patienter med nyreinsufficiens.

Administration

SPRYCEL skal administreres oralt. Det kan tages med eller uden mad og bør tages konsekvent enten om morgenen eller om aftenen (se pkt. 5.2). SPRYCEL bør ikke tages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.5). Rekonstitueret oral suspension kan yderligere blandes med mælk, yoghurt, æblejuice eller æblemos.

For detaljer vedrørende forberedelse og administration af dette lægemiddel og instruktioner for brugen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Klinisk relevante interaktioner

Dasatinib er et substrat og en hæmmer af cytochrom P450 (CYP)3A4. Der er derfor risiko for interaktion med andre samtidigt administrerede lægemidler, der primært metaboliseres af eller modulerer aktiviteten af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dasatinib og lægemidler eller stoffer, der er potente CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefrugtjuice), kan øge eksponeringen for dasatinib. Samtidig administration af en potent CYP3A4-hæmmer og dasatinib anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dasatinib og lægemidler, der inducerer CYP3A4 (fx dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eller naturlægemidler, der indeholder *Hypericum perforatum*, også kendt som perikon) kan i betydelig grad reducere eksponeringen af dasatinib og dermed øge risikoen for behandlingssvigt. Til patienter, der får dasatinib, bør der derfor vælges alternative midler, der har mindre potentiale for CYP3A4-induktion (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dasatinib og et CYP3A4-substrat kan øge eksponeringen af CYP3A4-substratet. Der bør derfor udvises forsigtighed, når dasatinib administreres samtidigt med CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk indeks, som fx astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil eller sekalealkaloide (ergotamin, dihydroergotamin) (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dasatinib og en histamin-2 (H₂)-antagonist (fx famotidin), protonpumpe-hæmmer (fx omeprazol) eller aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid kan reducere eksponeringen af dasatinib. H₂-antagonister og protonpumpe-hæmmere frarådes derfor, og aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid-produkter skal administreres op til 2 timer inden eller 2 timer efter administration af dasatinib (se pkt. 4.5).

Særlige patientgrupper

Baseret på resultaterne fra et enkeltdosis farmakokinetisk studie, kan patienter med let, moderat eller alvorlig leverinsufficiens få den anbefalede startdosis (se pkt. 5.2). På grund af begrænsningerne ved dette studie bør der udvises forsigtighed ved administration af dasatinib til patienter med leverinsufficiens.

Vigtige bivirkninger

Myelosuppression

Behandling med dasatinib er forbundet med anæmi, neutropeni og trombocytopeni. Forekomsten er tidligere og hyppigere hos patienter med CML eller Ph⁺ ALL i fremskreden fase end med CML i kronisk fase. Hos voksne patienter med CML eller Ph⁺ ALL i fremskreden fase, behandlet med dasatinib som monoterapi, bør der tages fuldstændigt blodbillede (CBC) ugentligt i de første 2 måneder og herefter hver måned, eller som klinisk indiceret. Hos voksne og pædiatriske patienter med CML i kronisk fase bør der tages fuldstændigt blodbillede hver anden uge i 12 uger, derefter hver tredje måned eller som klinisk indiceret. Hos pædiatriske patienter med Ph⁺ ALL behandlet med dasatinib i kombination med kemoterapi skal der tages CBC før påbegyndelse af hver kemoterapiserie og som klinisk indiceret. Der skal tages CBC'er hver anden dag indtil restitution under konsolideringsserierne af kemoterapi (se pkt. 4.2 og 4.8). Myelosuppression er almindeligvis reversibel og kan oftest håndteres ved midlertidigt at afbryde dasatinib eller ved dosisreduktion.

Blødning

Hos patienter med CML i kronisk fase (n=548) fik 5 patienter (1%), der blev behandlet med dasatinib, grad 3 eller 4 blødning. I kliniske studier med patienter med CML i fremskreden fase, som fik den anbefalede dosis af SPRYCEL (n=304), sås svær blødning i centralnervesystemet (CNS) hos 1% af patienterne. Et tilfælde var letalt og var forbundet med trombocytopeni Common Toxicity Criteria (CTC) grad 4. Der opstod gastrointestinal blødning grad 3 eller 4 hos 6% af patienterne med CML i fremskreden fase, hvilket almindeligvis krævede behandlingsafbrydelser og transfusioner. 2% af patienterne med CML i fremskreden fase oplevede andre grad 3 eller 4 blødninger. De fleste blødningsrelaterede bivirkninger hos disse patienter var typisk forbundet med trombocytopeni grad 3 eller 4 (se pkt. 4.8). Derudover tyder *in vitro* og *in vivo* undersøgelser på, at behandling med SPRYCEL reversibelt påvirker aktiveringen af blodplader.

Der bør udvises forsigtighed, hvis patienten har behov for lægemidler, der hæmmer trombocytfunktionen eller antikoagulantia.

Væskeretention

Dasatinib er forbundet med væskeretention. I det kliniske fase III-studie med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase sås væskeretention grad 3 eller 4 hos 13 patienter (5%) i dasatinib behandlingsgruppen og hos 2 patienter (1%) i imatinib behandlingsgruppen efter mindst 60 måneders opfølgning (se pkt. 4.8). Der forekom svær væskeretention hos 32 patienter (6%) ud af alle patienter med CML i kronisk fase, der fik SPRYCEL ved den anbefalede dosis (n=548). I kliniske studier med patienter med CML eller Ph⁺ ALL i fremskreden fase, der fik SPRYCEL ved de anbefalede doser (n=304), sås væskeretention grad 3 eller 4 hos 8% af patienterne, inklusive pleura- og perikardieffusion grad 3 eller 4, som blev indberettet hos henholdsvis 7% og 1% af patienterne. Hos disse patienter blev grad 3 eller 4 lungeødem og pulmonal hypertension hver især indberettet hos 1% af patienterne.

Patienter, som udvikler symptomer svarende til pleuraeffusion, fx dyspnø eller tør hoste, skal evalueres ved thorax-røntgen. Pleuraeffusion grad 3 eller 4 kan kræve thoracocentese og iltbehandling. Væskeretentionsbivirkninger håndteredes sædvanligvis ved understøttende tiltag, der omfatter diuretika og kortvarig behandling med steroider (se pkt. 4.2 og 4.8). Hos patienter over 65 år er der

større sandsynlighed end hos yngre patienter for at opleve pleuraeffusion, dyspnø, hoste, perikardieffusion og kongestiv hjertesvigt, og disse patienter bør derfor monitoreres omhyggeligt. Tilfælde af chylothorax er også blevet rapporteret hos patienter med pleuraeffusion (se pkt. 4.8).

Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

PAH (præ-kapillær pulmonal arteriel hypertension diagnosticeret med højresidig hjertekateterisation) er blevet rapporteret i forbindelse med dasatinib behandling (se pkt. 4.8). I disse tilfælde blev PAH rapporteret efter initiering af dasatinib behandling, herunder efter mere end et års behandling.

Patienter bør undersøges for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sygdom før initiering af dasatinib behandling. Ekkokardiografi bør foretages ved behandlingsstart hos alle patienter med symptomer på hjertesygdom og bør overvejes hos patienter med risikofaktorer for hjerte- eller lungesygdom. Patienter, som udvikler dyspnø og træthed efter initiering af behandlingen, bør undersøges for almindelig ætiologi inklusive pleuraeffusion, pulmonal ødem, anæmi eller lungeinfiltration. Under disse undersøgelser bør dosis af dasatinib reduceres eller behandlingen afbrydes i overensstemmelse med anbefalingerne for behandling af ikke-hæmatologiske bivirkninger (se pkt. 4.2). Hvis der ikke findes nogen forklaring eller hvis der ikke ses nogen bedring ved dosisreduktion eller –afbrydelse, bør diagnosen PAH overvejes. Diagnosticeringen bør følge almindeligt gældende retningslinjer. Hvis PAH bekræftes, bør dasatinib seponeres permanent. Opfølgning skal udføres i henhold til almindeligt gældende retningslinjer. Hos nogle patienter med PAH blev der observeret bedring af de hæmodynamiske og kliniske parametre efter ophør af dasatinib behandling.

QT-forlængelse

In vitro data tyder på, at dasatinib har potentiale til at forlænge kardiell ventrikulær repolarisering (QT-intervallet) (se pkt. 5.3). Blandt 258 dasatinib behandlede patienter og 258 imatinib behandlede patienter med mindst 60 måneders opfølgning i fase III-studiet vedrørende nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase rapporteredes QTc-forlængelse som en bivirkning hos 1 patient (< 1%) i hver gruppe. Medianændringerne i QTcF fra *baseline* var 3,0 msek. hos patienter, der blev behandlet med dasatinib, sammenlignet med 8,2 msek. hos patienter, der blev behandlet med imatinib. En patient (< 1%) i hver gruppe havde QTcF > 500 msek. Blandt 865 patienter med leukæmi, der i kliniske fase II-studier blev behandlet med dasatinib, var de gennemsnitlige ændringer fra *baseline* i QTc-intervallet ved Fridericias' metode (QTcF) 4-6 msek.; de øvre 95% konfidensintervaller for alle gennemsnitlige ændringer fra *baseline* var < 7 msek. (se pkt. 4.8).

Blandt de 2.182 patienter med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib, som fik dasatinib i kliniske studier, blev QTc-forlængelse indberettet som bivirkning hos 15 (1%) patienter. 21 af disse patienter (1%) havde QTcF > 500 msek.

Dasatinib bør administreres med forsigtighed til patienter som har, eller kan udvikle, forlængelse af QTc. Dette inkluderer patienter med hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi, patienter med kongenit langt QT-syndrom, patienter der tager antiarytmika eller andre lægemidler, som medfører QT-forlængelse samt kumulative høje doser af anthracyclin. Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi skal korrigeres inden administration af dasatinib.

Hjertebivirkninger

Dasatinib er blevet undersøgt i et randomiseret klinisk studie med 519 patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase, som inkluderede patienter med tidligere hjertesygdom. Hjertebivirkningerne kongestiv hjerteinsufficiens / kardiell dysfunktion, perikardieffusion, arytmier, palpitationer, QT-forlængelse og myokardieinfarkt (herunder letalt) blev rapporteret hos patienter, der tog dasatinib. Hjertebivirkninger forekom hyppigere hos patienter med risikofaktorer eller hjertesygdom i anamnesen. Patienter med risikofaktorer (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes) eller med hjertesygdom i anamnesen (f.eks. tidligere perkutan koronar intervention, dokumenteret koronararteriesygdom) bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn eller symptomer på nedsat hjertefunktion som f.eks. brystsmerter, åndenød og diaforese.

Hvis disse kliniske tegn eller symptomer opstår, tilrådes det at seponere behandlingen med dasatinib og overveje behovet for alternativ CML-specifik behandling. Efter opklaring bør en funktionel

vrdering fortages før behandling med dasatinib genoptages. Behandling med dasatinib kan genoptages ved den oprindelige dosis for milde/moderate bivirkninger ($\leq$ grad 2) og genoptages ved en reduceret dosis ved svære bivirkninger ($\geq$ grad 3) (se pkt. 4.2). Patienter, der fortsætter behandlingen bør monitoreres periodevis.

Patienter med ukontrolleret eller betydelig kardiovaskulær sygdom inkluderes ikke i kliniske studier.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere har været associeret med trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive enkelte indberetningstilfælde for SPRYCEL (se pkt. 4.8). Hvis der opstår laboratoriefund eller kliniske fund associeret med TMA hos patienter, som modtager SPRYCEL, skal behandling med SPRYCEL seponeres, og der skal udføres en grundig evaluering for TMA, inklusive ADAMTS13-aktivitet og anti-ADAMTS13-antistoffer. Hvis der er et forhøjet niveau af anti-ADAMTS13-antistof kombineret med lav ADAMTS13-aktivitet, skal behandling med SPRYCEL ikke genoptages.

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos kroniske bærere af hepatitis B-virus (HBV), efter at patienten har fået en BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmer. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død. Patienten bør testes for HBV-infektion før initiering af behandling med SPRYCEL. En specialist i leversygdomme og i behandling af hepatitis B skal konsulteres, før behandling initieres hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom), og hvis patienten testes HBV-positiv under behandlingen. Bærere af HBV, hvor behandling med SPRYCEL er nødvendig, skal overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion i hele behandlingsperioden og i flere måneder efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

Effekter på vækst og udvikling hos pædiatriske patienter

I pædiatriske studier med SPRYCEL hos imatinib resistente/intolerante pædiatriske patienter med Ph⁺ CML-CP og behandlingsnaive pædiatriske patienter med Ph⁺ CML-CP efter mindst 2 års behandling blev behandlingsrelaterede bivirkninger associeret med knoglevækst og -udvikling rapporteret hos 6 (4,6%) patienter, hvoraf én var svær i intensitet (grad 3 væksthæmning). Disse 6 tilfælde inkluderede tilfælde af forsinket epifysefusion, osteopeni, væksthæmning og gynækomasti (se pkt. 5.1). Resultaterne er svære at fortolke i konteksten af kroniske sygdomme som CML, og langsigtet opfølgning er påkrævet.

I pædiatriske studier med SPRYCEL i kombination med kemoterapi hos nydiagnosticerede pædiatriske patienter med Ph⁺ ALL blev der, efter maksimalt 2 års behandling, rapporteret behandlingsrelaterede bivirkninger associeret med knoglevækst og udvikling hos 1 (0,6%) patient. Dette tilfælde var grad 1 osteopeni.

Der er observeret væksthæmning hos pædiatriske patienter behandlet med SPRYCEL i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Efter maksimalt 2 års behandling er der observeret en nedadgående tendens i forventet højde, i samme grad som observeret ved brug af kemoterapi alene, uden påvirkning af forventet vægt og BMI og ingen sammenhæng med hormonelle abnormiteter eller andre laboratorieparametre. Det anbefales at monitorere knoglevækst og -udvikling hos pædiatriske patienter.

Hjælpestoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 2,1 mg natrium pr. ml SPRYCEL oral suspension. Ved den maksimale dosis på 16 ml SPRYCEL oral suspension svarer dette til 1,7% af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

Saccharose

SPRYCEL pulver til oral suspension indeholder ca. 0,29 g/ml saccharose efter rekonstitution med vand. Den anbefalede pædiatriske dosis SPRYCEL oral suspension indeholder 1,17 g saccharose pr.

40 mg dasatinib og 4,37 g saccharose pr. 150 mg dasatinib. Dette bør tages med i overvejelserne for patienter med diabetes mellitus.

Patienter med sjældne arvelige problemer med fructoseintolerans, glucose-galaktose-malabsorption eller sucrase-isomaltasemangel bør ikke tage dette lægemiddel.

Kan være skadeligt for tænderne.

Benzoesyre og benzoater

SPRYCEL indeholder 0,25 mg benzoesyre pr. ml oral suspension og 0,25 mg natriumbenzoat pr. ml oral suspension.

Benzoesyre/benzoosalte kan øge gulsot (gulning af huden og øjnene) hos nyfødte (op til 4 uger gamle).

Benzylalkohol

SPRYCEL indeholder 0,017 mg benzylalkohol pr. ml oral suspension.

Benzylalkohol kan forårsage allergiske reaktioner.

Patienter under 3 år skal monitoreres for respiratoriske symptomer.

SPRYCEL bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med dasatinib (se pkt. 4.6). Rådgiv gravide patienter og patienter der kan blive gravide om de potentielle risici for fosteret ved dasatinib og hjælpestoffet benzylalkohol, som kan akkumuleres over tid og kan forårsage metabolisk acidose.

Bruges med forsigtighed hos patienter med lever- eller nyreinsufficiens, da benzylalkohol kan akkumuleres over tid og forårsage metabolisk acidose.

Svovldioxid (E220)

Kan i sjældne tilfælde medføre svære overfølsomhedsreaktioner og bronkospasme.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aktive substanser der kan øge plasmakoncentrationer af dasatinib

In vitro studier tyder på, at dasatinib er et CYP3A4-substrat. Samtidig brug af dasatinib og lægemidler eller stoffer, der er potente CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, grapefrugtjuice) kan øge eksponeringen af dasatinib. Systemisk administration af en potent CYP3A4-hæmmer frarådes derfor til patienter, der får dasatinib (se pkt. 4.2).

Dasatinibs binding til plasmaproteiner er ca. 96% ved klinisk relevante koncentrationer, baseret på *in vitro* undersøgelser. Der er ikke udført studier til at evaluere dasatinibs interaktion med andre proteinbundne lægemidler. Potentialet for forskydning og dennes kliniske relevans er ukendt.

Aktive substanser der kan reducere plasmakoncentration af dasatinib

Når dasatinib administreredes efter 8 daglige aften-administrationer af 600 mg rifampicin, der er en potent CYP3A4-induktor, faldt AUC af dasatinib med 82%. Andre lægemidler, der inducerer CYP3A4-aktivitet (fx dexamethason, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller naturlægemidler, der indeholder *Hypericum perforatum*, også kendt som perikon), kan øge metabolismen og reducere plasmakoncentrationer af dasatinib. Samtidig brug af potente CYP3A4-induktorer og dasatinib anbefales derfor ikke. Til patienter med behov for rifampicin eller andre CYP3A4-induktorer bør der anvendes alternative lægemidler med mindre enzyminduktionspotentiale. Samtidig brug af dexamethason, en svag CYP3A4-induktor, sammen med dasatinib er tilladt. AUC for dasatinib forventes at blive reduceret med cirka 25% ved samtidig brug af dexamethason, hvilket sandsynligvis ikke vil være klinisk betydningsfuldt.

Histamin-2-antagonister og protonpumpe-hæmmere

Langvarig suppression af mavesyresekretion ved H₂-antagonister eller protonpumpe-hæmmere (fx famotidin og omeprazol) vil sandsynligvis reducere eksponeringen for dasatinib. I et enkelt-dosisstudie med raske frivillige reduceredes eksponeringen af dasatinib med 61% efter administration af famotidin

10 timer inden indtagelse af enkeltdosis SPRYCEL. I en undersøgelse med 14 raske forsøgspersoner, resulterede administration af en enkeltdosis på 100 mg SPRYCEL 22 timer efter en dosis på 40 mg omeprazol i 4 dage, ved steady state i en reduktion af AUC for dasatinib på 43% og $C_{\max}$ for dasatinib på 42%. Det bør overvejes, at bruge antacida i stedet for H_2 -antagonister eller protonpumpe-hæmmere, til patienter, der er i behandling med SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Antacida

Ikke-kliniske data viser, at dasatinibs opløselighed er pH-afhængig. Ved samtidig brug af aluminiumhydroxid-/magnesiumhydroxidantacida og SPRYCEL hos raske frivillige reduceres AUC efter indtagelse af enkeltdosis SPRYCEL med 55% og $C_{\max}$ med 58%. Når antacida administreredes 2 timer inden indtagelse af enkeltdosis SPRYCEL sås der imidlertid ingen relevante ændringer i koncentration eller eksponeringen af dasatinib. Antacida kan derfor administreres i op til 2 timer inden eller 2 timer efter SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Aktive stoffer, hvis plasmakoncentration kan ændres af dasatinib

Samtidig brug af dasatinib og et CYP3A4-substrat kan øge eksponeringen af CYP3A4-substratet. I et studie med raske frivillige øgede en enkeltdosis på 100 mg dasatinib AUC og $C_{\max}$ af simvastatin, der er et kendt CYP3A4-substrat, med henholdsvis 20 og 37%. Det kan ikke udelukkes, at virkningen er større efter flere doser dasatinib. CYP3A4-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (fx astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil eller sekalealkaloide [ergotamin, dihydroergotamin]), skal derfor administreres med forsigtighed til patienter, der får dasatinib (se pkt. 4.4).

In vitro data indikerer en mulig risiko for interaktioner med CYP2C8-substrater såsom glitazoner.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun blevet udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Både seksuelt aktive mænd og kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektive antikonceptionsmetoder under behandlingen.

Graviditet

Baseret på humane data er dasatinib under mistanke for at medføre medfødte misdannelser, herunder neuralrørsdefekter og skadelige farmakologiske virkninger på fostret, når det anvendes under graviditet. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

SPRYCEL bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med dasatinib. Hvis SPRYCEL anvendes under graviditet, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Der er utilstrækkelig/begrænset information vedrørende udskillelse af dasatinib i human modermælk og brystmælk hos dyr. Fysisk-kemiske og tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data vedrørende dasatinib peger mod, at stoffet udskilles i modermælk, og det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammende barn.

Amning skal ophøre under behandling med SPRYCEL.

Gravide eller ammende kvinder bør undgå eksponering for SPRYCEL pulver til oral suspension.

Fertilitet

Fertiliteten af han- og hunrotter blev ikke påvirket af behandling med dasatinib i dyrestudier (se pkt. 5.3). Læger og andre sundhedspersoner bør rådgive mandlige patienter af passende alder om de mulige virkninger af SPRYCEL på fertilitet, og denne rådgivning kan inkludere overvejelser omkring deponering af sæd.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

SPRYCEL påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at de kan opleve bivirkninger som fx svimmelhed og sløret syn under behandling med dasatinib. Det anbefales derfor, at patienten er forsigtig, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Data beskrevet nedenfor afspejler eksponeringen for SPRYCEL som enkeltstofbehandling ved alle doser testet i kliniske studier (N=2.900), inklusive 324 voksne patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase, 2.388 voksne patienter med imatinib resistent eller intolerant CML eller Ph+ ALL i kronisk eller fremskreden fase samt 188 pædiatriske patienter.

Hos 2.712 patienter med enten CML i kronisk fase, CML i fremskreden fase eller Ph+ ALL var medianbehandlingsvarigheden 19,2 måneder (0-93,2 måneder). I et randomiseret studie med patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase var medianbehandlingsvarigheden ca. 60 måneder. Medianbehandlingsvarigheden hos 1.618 voksne patienter med CML i kronisk fase var 29 måneder (interval 0-92,9 måneder). Medianbehandlingsvarigheden hos 1.094 voksne patienter med CML eller Ph+ ALL i fremskreden fase var 6,2 måneder (interval 0 til 93,2 måneder). Blandt 188 patienter i pædiatriske studier var den mediane behandlingsvarighed 26,3 måneder (0-99,6 måneder). I delmængden af 130 patienter med med CML i kronisk fase behandlet med SPRYCEL var medianbehandlingsvarigheden 42,3 måneder (0,1-99,6 måneder).

Størstedelen af SPRYCEL behandlede patienter oplevede bivirkninger på et tidspunkt. I den samlede population på 2.712 patienter, der blev behandlet med SPRYCEL, oplevede 520 (19%) bivirkninger, der medførte seponering.

Uanset formulering var den overordnede sikkerhedsprofil af SPRYCEL i den pædiatriske population med Ph+ CML-CP tilsvarende den i den voksne population, med undtagelse af, at der ikke blev rapporteret perikardieansamling, pleuraansamling, pulmonært ødem eller pulmonær hypertension i den pædiatriske population. Af de 130 SPRYCEL behandlede pædiatriske forsøgspersoner med CML-CP oplevede 2 (1,5%) bivirkninger, der førte til seponering.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger, eksklusive unormale laboratorieprøver, indberettedes hos patienter behandlet med SPRYCEL brugt som enkeltstofbehandling i kliniske studier og efter markedsføring (Tabel 5). Disse reaktioner anføres efter organklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5: Tabeloversigt over bivirkninger

Infektioner og parasitære sygdomme	
<i>Meget almindelig</i>	infektion (inklusive bakteriel, viral, mykotisk, ikke-specifik)
<i>Almindelig</i>	pneumoni (inklusive bakteriel, viral og mykotisk), øvre luftvejsinfektion/inflammation, herpes virus infektion (herunder cytomegalovirus (CMV)), enterocolitis, sepsis (inklusive ikke almindelige tilfælde med dødelig udgang)
<i>Ikke kendt</i>	reakivering af hepatitis B

Blød og lymfesystem	
<i>Meget almindelig</i>	myelosuppression (inklusive anæmi, neutropeni, trombocytopeni)
<i>Almindelig</i>	febril neutropeni
<i>Ikke almindelig</i>	lymfadenopati, lymfopeni
<i>Sjælden</i>	“pure red cell” anæmi
Immunsystemet	
<i>Ikke almindelig</i>	overfølsomhed (inklusive erythema nodosum)
<i>Sjælden</i>	anafylaktisk shock
Det endokrine system	
<i>Ikke almindelig</i>	hypothyreoidisme
<i>Sjælden</i>	hypertyreoidisme, thyroiditis
Metabolisme og ernæring	
<i>Almindelig</i>	appetitforstyrrelser ^a , hyperurikæmi
<i>Ikke almindelig</i>	tumorlysesyndrom, dehydrering, hypoalbuminæmi, hyperkolesterolæmi
<i>Sjælden</i>	diabetes mellitus
Psykiske forstyrrelser	
<i>Almindelig</i>	depression, søvnløshed
<i>Ikke almindelig</i>	angst, konfusion, affektlabilitet, nedsat libido
Nervesystemet	
<i>Meget almindelig</i>	hovedpine
<i>Almindelig</i>	neuropati (inklusive perifer neuropati), svimmelhed, dysgeusi, døsigthed
<i>Ikke almindelig</i>	CNS-blødning ^{*b} , synkope, tremor, amnesi, balanceforstyrrelser
<i>Sjælden</i>	cerebrovaskulært attack, transitorisk cerebral iskæmi, krampe, optikusneuritis, paralyse af 7. nerve, demens, ataksi
Øjne	
<i>Almindelig</i>	synsforstyrrelser (inklusive synsforstyrrelser, sløret syn og nedsat syn), tørre øjne
<i>Ikke almindelig</i>	nedsat syn, konjunktivitis, fotofobi, tåreflåd
Øre og labyrint	
<i>Almindelig</i>	tinnitus
<i>Ikke almindelig</i>	høretab, vertigo
Hjerte	
<i>Almindelig</i>	kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens ^{*c} , perikardie-effusion*, arytmie (inklusive takykardi), palpitationer
<i>Ikke almindelig</i>	myokardieinfarkt (inklusive letal udgang)*, forlænget QT i elektrokardiogram*, perikarditis, ventrikulær arytmie (inklusive ventrikulær takykardi), angina pectoris, kardiomegali, abnorme T-takker i elektrokardiogram, forhøjet troponin
<i>Sjælden</i>	cor pulmonale, myokarditis, akut koronarsyndrom, hjertestop, PR-forlængelse i elektrokardiogram, koronararteriesygdom, pleuroperikarditis
<i>Ikke kendt</i>	atrieflimren/hjerteflimren
Vaskulære sygdomme	
<i>Meget almindelig</i>	blødning ^{*d}
<i>Almindelig</i>	hypertension, rødmen
<i>Ikke almindelig</i>	hypotension, tromboflebitis, trombose
<i>Sjælden</i>	dyb venetrombose, emboli, livedo reticularis
<i>Ikke kendt</i>	trombotisk mikroangiopati
Luftveje, thorax og mediastinum	
<i>Meget almindelig</i>	pleuraeffusion*, dyspnø
<i>Almindelig</i>	lungeødem*, pulmonal hypertension*, lungeinfiltration, pneumonitis, hoste
<i>Ikke almindelig</i>	pulmonal arteriel hypertension, bronkospasme, astma, chylothorax*
<i>Sjælden</i>	lungeemboli, acute respiratory distress syndrome
<i>Ikke kendt</i>	interstitiel lungesygdom

Mave-tarm-kanalen	
<i>Meget almindelig</i>	diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter
<i>Almindelig</i>	gastrointestinal blødning*, colitis (inklusive neutropenisk colitis), gastritis, inflammation i slimhinderne (inklusive mucositis/stomatitis), dyspepsi, abdominal distension, obstipation, forstyrrelser i bløddele i munden
<i>Ikke almindelig</i>	pankreatitis (inklusive akut pankreatitis), øvre gastrointestinalt ulcus, esophagitis, ascites*, analfissur, dysfagi, gastroøsofageal refluks sygdom
<i>Sjælden</i>	gastroenteropati med proteintab, ileus, analfistler
<i>Ikke kendt</i>	letal gastrointestinal blødning*
Lever og galdeveje	
<i>Ikke almindelig</i>	hepatitis, cholestasis, cholecystitis
Hud og subkutane væv	
<i>Meget almindelig</i>	hududslæt ^e
<i>Almindelig</i>	alopeci, dermatitis (inklusive eksem), pruritus, akne, tør hud, urticaria, hyperhidrose
<i>Ikke almindelig</i>	neutrofil dermatosis, fotosensitivitet, pigmenteringsforstyrrelse, panniculitis, hudsår, bulløse tilstande, neglelidelser, palmoplantar erytrodysesthesisyndrom, hårlidelser
<i>Sjælden</i>	leukocytoklastisk vaskulitis, hudfibrose
<i>Ikke kendt</i>	Stevens-Johnsons syndrom ^f
Knogler, led, muskler og bindevæv	
<i>Meget almindelig</i>	smerter i bevægeapparatet ^g
<i>Almindelig</i>	artralgi, myalgi, muskelsvaghed, muskuloskeletal stivhed, muskelspasmer
<i>Ikke almindelig</i>	rabdomyolyse, osteonekrose, muskelinflammation, tendonitis, arthritis
<i>Sjælden</i>	forsinket epifysefusion, ^h væksthæmning ^h
Nyrer og urinveje	
<i>Ikke almindelig</i>	nyreinsufficiens (inklusive nyresvigt), hyppig vandladning, proteinuri
<i>Ikke kendt</i>	nefrotisk syndrom
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	
<i>Sjælden</i>	spontan abort
Det reproduktive system og mammae	
<i>Ikke almindelig</i>	gynækomasti, menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
<i>Meget almindelig</i>	perifert ødem ⁱ , udmattelse, pyreksi, ansigtsødem ^j
<i>Almindelig</i>	asteni, smerter, smerter i brystet, generaliseret ødem ^{*k} , kulderystelser
<i>Ikke almindelig</i>	utilpashed, andet superficielt ødem, ^l
<i>Sjælden</i>	gangforstyrrelser
Undersøgelser	
<i>Almindelig</i>	vægttab, vægtøgning
<i>Ikke almindelig</i>	forhøjet blod-kreatinfosfokinase, forhøjet gammaglutamyltransferase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
<i>Almindelig</i>	kontusion

^a Inkluderer nedsat appetit, tidlig mæthedsfornemmelse, øget appetit.

^b Inkluderer blødning i centralnervessystemet, cerebralt hæmatom, cerebral blødning, ekstradural hæmatom, intrakranielt blødning, hæmoragisk apopleksi, subaraknoidal blødning, subdural hæmatom og subdural blødning.

^c Inkluderer forhøjet natriuretisk peptid i hjernen, ventrikel dysfunktion, venstre ventrikel dysfunktion, højre ventrikel dysfunktion, hjertesvigt, akut hjertesvigt, kronisk hjertesvigt, kongestiv hjertesvigt, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsat udrykningsfraktion og ventrikelsvigt, venstre ventrikelsvigt, højre ventrikelsvigt og ventrikel-hypokinesi.

^d Eksklusive gastrointestinal blødning og CNS-blødning; disse bivirkninger er indberettet under organklasserne henholdsvis mave-tarmkanalen og nervesystemet.

^e Inkluderer lægemiddeludslæt, erytem, erythema multiforme, erythrosis, eksfoliativt udslæt, generaliseret erytem, genitalt udslæt, varmeudslæt, milia, miliaria, pustuløs psoriasis, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makulært udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt, hudeksfoliation, hudirritation, toksisk huderyption, urticaria vesiculosa og vaskulitisk udslæt.

- ^f Efter markedsføring er der rapporteret om enkelte tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom. Det var ikke muligt at afgøre, hvorvidt disse mucokutane bivirkninger var direkte relateret til SPRYCEL eller til samtidig behandling med andre lægemidler.
- ^g Smerter i bevægeapparatet rapporteret under eller efter ophør af behandling.
- ^h Frekvensen er rapporteret som almindelig i pædiatriske studier.
- ⁱ Deklivt ødem, lokaliseret ødem, perifert ødem.
- ^j Konjunktivalt ødem, øjenødem, hævede øjne, øjenlågsødem, ansigtsødem, læbeødem, makulært ødem, mundødem, orbitalt ødem, periorbitalt ødem, hævet ansigt.
- ^k Væskeophobning, væskeretention, gastrointestinalt ødem, generaliseret ødem, perifær hævelse, ødem, ødem på grund af hjertesygdom, perirenal effusion, ødem efter indgreb, visceralt ødem.
- ^l Genital hævelse, ødem ved incisionsstedet, genitalt ødem, penilt ødem, penil hævelse, skrotalt ødem, hævelser på huden, hævede testikler, vulvovaginal hævelse.
- * Se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" for yderligere oplysninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myelosuppression

Behandling med dasatinib er forbundet med anæmi, neutropeni og trombocytopeni. Forekomsten er tidligere og hyppigere hos patienter med CML eller Ph+ ALL i fremskreden fase end med CML i kronisk fase (se pkt. 4.4).

Blødning

Lægemiddelrelaterede blødningsbivirkninger spændende fra petekkier og epistaxis til grad 3 eller 4 gastrointestinal blødning og blødning i centralnervesystemet (CNS) er rapporteret hos patienter, der tager SPRYCEL (se pkt. 4.4).

Væskeretention

Diverse bivirkninger som f.eks. pleuraeffusion, ascites, lungeødem og perikardie-effusion med eller uden superficielt ødem kan samlet set betegnes som "væskeretention". I studiet vedrørende nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase omfattede dasatinib relaterede væskeretentionsbivirkninger efter mindst 60 måneders opfølgning pleuraeffusion (28%), superficielt ødem (14%), pulmonal hypertension (5%), generaliseret ødem (4%) og perikardie-effusion (4%). Kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens og lungeødem blev rapporteret hos < 2% af patienterne. Den kumulative rate for dasatinib relateret pleuraeffusion (alle grader) over tid var 10% ved 12 måneder, 14% ved 24 måneder, 19% ved 36 måneder, 24% ved 48 måneder og 28% ved 60 måneder. I alt 46 dasatinib behandlede patienter havde recidiverende pleuraeffusion. 17 patienter havde 2 separate bivirkninger, 6 havde 3 bivirkninger, 18 havde 4–8 bivirkninger og 5 havde > 8 hændelser med pleuraeffusion.

Mediantiden til første dasatinib relateret pleuraeffusion grad 1 eller 2 var 114 uger (4–299 uger). Færre end 10% af patienterne med pleuraeffusion havde svær (grad 3 eller 4) dasatinib relateret pleuraeffusion. Mediantiden til første forekomst af grad ≥ 3 dasatinib relateret pleuraeffusion var 175 uger (114–274 uger). Medianvarigheden af dasatinib relateret pleuraeffusion (alle grader) var 283 dage (~40 uger).

Pleuraeffusion var sædvanligvis reversibel og blev håndteret ved at seponere behandlingen med SPRYCEL og ved at anvende diuretika eller anden passende støttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Blandt de dasatinib behandlede patienter, som fik pleuraeffusion (n=73), fik 45 (62%) afbrudt behandlingen og 30 (41%) fik dosis reduceret. Derudover fik 34 (47%) behandling med diuretika, 23 (32%) fik kortikosteroider og 20 (27%) fik både kortikosteroider og diuretika. Ni patienter (12%) gennemgik terapeutisk torakocentese.

Seks procent af de dasatinib behandlede patienter fik seponeret behandlingen på grund af lægemiddelrelateret pleuraeffusion.

Pleuraeffusion nedsatte ikke patienternes evne til at opnå respons. Blandt de dasatinib behandlede patienter med pleuraeffusion opnåede 96% cytogenetisk respons (cCCyR), 82% opnåede MMR, og 50% opnåede MR4.5 på trods af afbrydelser i behandlingen eller dosisjusteringer.

Se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om patienter med CML i kronisk fase og CML i fremskreden fase eller Ph+ ALL.

Tilfælde af chylothorax er blevet rapporteret hos patienter med pleuraeffusion. Nogle tilfælde af chylothorax forsvandt ved seponering, afbrydelse eller dosisreduktion med dasatinib, men de fleste tilfælde krævede også yderligere behandling.

Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

PAH (præ-kapillær pulmonal arteriel hypertension diagnosticeret med højresidig hjertekateterisation) er blevet rapporteret i forbindelse med dasatinib behandling. I disse tilfælde blev PAH rapporteret efter initiering af dasatinib behandling, herunder efter mere end et års behandling. Patienter, der rapporterede PAH under dasatinib behandling, tog ofte andre lægemidler eller havde komorbiditet i tillæg til den underliggende malignitet. Hos nogle patienter med PAH blev der observeret bedring af de hæmodynamiske og kliniske parametre efter ophør af dasatinib behandling.

QT-forlængelse

I fase III-studiet med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase havde 1 patient (< 1%) af de patienter, der blev behandlet med SPRYCEL, QTcF > 500 msek. efter mindst 12 måneders opfølgning (se pkt. 4.4). Efter mindst 60 måneders opfølgning blev der ikke rapporteret om yderligere patienter med QTcF > 500 msek.

I 5 fase II kliniske studier med patienter med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib blev der taget gentagen ekg ved *baseline* samt under studiet på præspecificerede tidspunkter på 865 patienter, der fik SPRYCEL 70 mg to gange dagligt. Ekg blev aflæst centralt. QT-intervallet korrigeredes for hjertefrekvens ved Fridericias metode. Ved alle post-dosis tidspunkter på dag 8 var medianændringerne fra *baseline* i QTcF-intervaller 4-6 msek., med tilhørende øvre 95% konfidensintervaller < 7 msek. Blandt de 2.182 patienter med resistens eller intolerans over for tidligere imatinib behandling, som fik SPRYCEL i kliniske studier, blev QTc-forlængelse indberettet som bivirkning hos 15 (1%) patienter. Enogtyve patienter (1%) havde QTcF > 500 msek. (se pkt. 4.4).

Hjertebivirkninger

Patienter med risikofaktorer eller med hjertesygdom i anamnesen bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn eller symptomer på nedsat hjertefunktion og bør vurderes og behandles på behørig vis (se pkt. 4.4).

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B er beskrevet i forbindelse med behandling med BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død (se pkt. 4.4).

Forekomsten af pleuraeffusion og kongestivt hjertesvigt/hjerteinsufficiens var lavere blandt de patienter, der blev behandlet med SPRYCEL 100 mg én gang dagligt, end blandt de patienter, der blev behandlet med SPRYCEL 70 mg 2 gange dagligt i fase III-studiet vedrørende dosioptimering hos patienter med CML i kronisk fase og med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib (medianbehandlingsvarigheden var 30 måneder). Myelosuppression sås også mindre hyppigt i behandlingsgruppen med 100 mg én gang dagligt (se nedenstående: Afvigelser i laboratorieundersøgelser). Den mediane behandlingsvarighed i behandlingsgruppen med 100 mg 1 gang dagligt var 37 måneder (1-91 måneder). Den kumulative rate for udvalgte bivirkninger, som blev rapporteret ved den anbefalede startdosis på 100 mg én gang dagligt, er vist i Tabel 6a.

Tabel 6a: Udvalgte bivirkninger, der blev indberettet i et fase 3-dosisoptimeringsstudie (imatinib intolerant eller resistent CML i kronisk fase)^a

	Mindst 2 års opfølgning		Mindst 5 års opfølgning		Mindst 7 års opfølgning	
	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4
Foretrukken term	Procentdel (%) af patienter					
Diarré	27	2	28	2	28	2
Væskeretention	34	4	42	6	48	7
Superficielt ødem	18	0	21	0	22	0
Pleuraeffusion	18	2	24	4	28	5
Generaliseret ødem	3	0	4	0	4	0
Perikardie-effusion	2	1	2	1	3	1
Pulmonal hypertension	0	0	0	0	2	1
Blødning	11	1	11	1	12	1
Gastrointestinal blødning	2	1	2	1	2	1

^a Resultater, som blev rapporteret i populationen med den anbefalede startdosis på 100 mg én gang dagligt (n=165) i fase III-dosisoptimeringsstudiet

I fase III-dosisoptimeringsstudiet med patienter med CML i fremskreden fase og Ph+ ALL var medianbehandlingsvarigheden 14 måneder for CML i accelereret fase, 3 måneder for CML i myeloid blastfase, 4 måneder for CML i lymfoid blastfase og 3 måneder for Ph+ ALL. Udvalgte bivirkninger, der blev rapporteret ved den anbefalede startdosis på 140 mg én gang dagligt, er vist i Tabel 6b. Et dosisregime med 70 mg 2 gange dagligt blev ligeledes undersøgt. Behandlingen med 140 mg én gang dagligt viste en virkningsprofil, der svarede til behandling med 70 mg 2 gange dagligt, men med en mere gunstig sikkerhedsprofil.

Tabel 6b: Udvalgte bivirkninger, der blev indberettet i et fase III-dosisoptimeringsstudie: CML i fremskreden fase og Ph+ALL^a

	140 mg 1 gang dagligt n = 304	
	Alle grader	Grad 3/4
Foretrukken term	Procentdel af (%) patienter	
Diarré	28	3
Væskeretention	33	7
Superficielt ødem	15	< 1
Pleuraeffusion	20	6
Generaliseret ødem	2	0
Kongestivt hjertesvigt /hjerte-insufficiens ^b	1	0
Perikardie-effusion	2	1
Lungeødem	1	1
Blødning	23	8
Gastrointestinal blødning	8	6

^a Resultater fra fase III-dosisoptimeringsstudie i populationen med den anbefalede startdosis på 140 mg 1 gang dagligt (n=304) ved endelig studieopfølgning år 2.

^b Inkluderer ventrikulær dysfunktion, hjerteinsufficiens, kongestiv hjerteinsufficiens, kardiomyopati, kongestiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion, nedsat uddrivningsfraktion og ventrikelsvigt.

Der var desuden to studier med i alt 161 pædiatriske patienter med Ph+ ALL, som fik SPRYCEL administreret i kombination med kemoterapi. I det pivotale studie fik 106 pædiatriske patienter SPRYCEL i kombination med kemoterapi i et kontinuerligt dosisregime. I et understøttende studie fik 35 ud af 55 pædiatriske patienter SPRYCEL i kombination med kemoterapi i et diskontinuerligt dosisregime (to uger i behandling efterfulgt af en til to uger uden behandling), og 20 fik SPRYCEL i

kombination med kemoterapi i et kontinuerligt dosisregime. Blandt de 126 pædiatriske patienter med Ph+ ALL behandlet med SPRYCEL i et kontinuerligt dosisregime var medianvarigheden af behandlingen 23,6 måneder (interval 1,4 til 33 måneder).

Af 126 pædiatriske patienter med Ph+ ALL i et kontinuerligt dosisregime oplevede 2 (1,6%), bivirkninger, der medførte behandlingsophør. Bivirkninger rapporteret i disse to pædiatriske studier med en hyppighed på $\geq 10\%$ hos patienter i et kontinuerligt dosisregime, fremgår af Tabel 7. Det skal bemærkes, at pleuraeffusion blev rapporteret hos 7 (5,6%) patienter i denne gruppe, og det er derfor ikke inkluderet i tabellen.

Tabel 7: Bivirkninger rapporteret hos $\geq 10\%$ af pædiatriske patienter med Ph+ ALL behandlet med SPRYCEL i et kontinuerligt dosisregime i kombination med kemoterapi (N=126)^a

Bivirkning	Procentdel (%) af patienter	
	Alle grader	Grad 3/4
Febril neutropeni	27,0	26,2
Kvalme	20,6	5,6
Opkastning	20,6	4,8
Mavesmerter	14,3	3,2
Diarré	12,7	4,8
Pyreksi	12,7	5,6
Hovedpine	11,1	4,8
Nedsat appetit	10,3	4,8
Træthed	10,3	0

^a I det pivotale studie fik 24 patienter ud af et samlet antal på 106 patienter pulveret til oral suspension mindst én gang, og 8 af dem fik udelukkende pulveret til oral suspension.

Afviigelser i laboratorieundersøgelser

Hæmatologi

I fase III-studiet vedrørende nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase er følgende grad 3 eller 4 afviigelser i laboratorieundersøgelser rapporteret efter mindst 12 måneders opfølgning hos patienter, der tog SPRYCEL: neutropeni (21%), trombocytopeni (19%) og anæmi (10%). Efter mindst 60 måneders opfølgning var den kumulative rate for neutropeni, trombocytopeni og anæmi henholdsvis 29%, 22% og 13%.

Hos patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase, som fik SPRYCEL, og som fik myelosuppression grad 3 eller 4, svandt dette som regel efter korte dosisafbrydelser og/eller -reduktioner. Behandlingen blev seponeret permanent hos 1,6% af patienterne efter mindst 12 måneders opfølgning. Efter mindst 60 måneders opfølgning var den kumulative rate 2,3% for permanent seponering på grund af myelosuppression grad 3 eller 4.

Hos patienter med CML med resistens eller intolerans over for tidligere imatinib behandling var cytopenier (trombocytopeni, neutropeni og anæmi) et vedvarende fund. Forekomst af cytopenier afhang også tydeligt af sygdommens stadie. Hyppigheden af hæmatologiske abnormiteter grad 3 og 4 angives i Tabel 8.

Tabel 8: Hæmatologiske laboratorieabnormiteter af CTC-grad 3/4 i kliniske studier med patienter med resistens eller intolerans over for tidligere behandling med imatinib^a

	Kronisk fase (n= 165) ^b	Accelereret fase (n= 157) ^c	Myeloid blastfase (n= 74) ^c	Lymfoid blastfase og Ph+ ALL (n= 168) ^c
				Procentdel (%) af patienter
Hæmatologisk parameter				
Neutropeni	36	58	77	76
Trombocytopeni	23	63	78	74
Anæmi	13	47	74	44

^a Resultater fra fase III-dosisoptimeringsstudie rapporteret ved studieopfølgning efter 2 år.

^b CA180-034 studieresultater ved anbefalet startdosis på 100 mg én gang dagligt.

^c CA180-035 studieresultater ved anbefalet startdosis på 140 mg én gang dagligt.

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 ≥ 25 – $< 50 \times 10^9/l$, grad 4 $< 25 \times 10^9/l$); anæmi (hæmoglobin grad 3 ≥ 65 – < 80 g/l, grad 4 < 65 g/l).

Kumulative grad 3 eller 4 cytopenier hos patienter, der fik 100 mg en gang dagligt, var sammenlignelige ved år 2 og år 5 og omfattede: neutropeni (35% *versus* 36%), trombocytopeni (23% *versus* 24%) og anæmi (13% *versus* 13%).

Hos patienter, som oplevede myelosuppression grad 3 eller 4, svandt dette som regel efter korte dosisafbrydelser og/eller -reduktioner. Hos 5% af patienterne blev behandlingen permanent seponeret. De fleste patienter fortsatte behandling uden yderligere tegn på myelosuppression.

Biokemi

I studiet vedrørende nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase blev grad 3 eller 4 hypofosfatæmi rapporteret hos 4% af de patienter, der fik SPRYCEL, og grad 3 eller 4 forhøjelse af aminotransferase, kreatinin og bilirubin blev rapporteret hos $\leq 1\%$ af patienterne efter mindst 12 måneders opfølgning. Efter mindst 60 måneders opfølgning var den kumulative rate for grad 3 eller 4 hypofosfatæmi 7%, for grad 3 eller 4 forhøjelse af kreatinin og bilirubin 1%, og for grad 3 eller 4 forhøjelse af aminotransferase forblev frekvensen 1%. Ingen af patienterne afbrød behandlingen med SPRYCEL på grund af disse biokemiske laborieparametre.

2 års opfølgning

Grad 3- eller 4-stigninger af aminotransferaser eller bilirubin blev indberettet hos 1% af patienterne med CML i kronisk fase (resistens eller intolerans over for imatinib). Dog blev der rapporteret stigninger med en øget hyppighed på 1–7% hos patienter med CML i fremskreden fase eller Ph+ ALL. Dette blev sædvanligvis håndteret med dosisreduktion eller afbrydelse. I fase III-dosisoptimeringsstudiet i CML i kronisk fase blev grad 3 og 4 forhøjelse i aminotransferaser eller bilirubin indberettet hos $\leq 1\%$ af patienterne med ensartet lav forekomst i de 4 behandlingsgrupper. I fase III-dosisoptimeringsstudiet i CML i fremskreden fase og Ph+ ALL, blev grad 3 og 4 forhøjelse af aminotransferaser eller bilirubin indberettet hos 1% til 5% af patienterne.

Ca. 5% af de SPRYCEL behandlede patienter, som havde normale *baseline*-niveauer, oplevede grad 3 eller 4 forbigående hypokalcæmi på et tidspunkt under forløbet. Generelt var fald i calcium ikke forbundet med kliniske symptomer. Patienter, der udviklede grad 3 eller 4 hypokalcæmi, kom sig ofte med oralt calciumtilskud. Der blev indberettet grad 3 eller 4 hypokalcæmi, hypokaliæmi og hypofosfatæmi hos patienter i alle CML-faser, men med øget hyppighed hos patienter med CML i myeloid eller lymfoid blastfase og Ph+ ALL. Forhøjet kreatininniveau grad 3 eller 4 blev rapporteret hos $< 1\%$ af patienterne med CML i kronisk fase og blev rapporteret med en øget hyppighed på 1–4% hos patienterne med CML i fremskreden fase.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for SPRYCEL administreret som enkeltstofbehandling hos pædiatriske patienter med Ph+ CML-CP var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne.

Sikkerhedsprofilen for SPRYCEL administreret i kombination med kemoterapi hos pædiatriske patienter med Ph+ ALL var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for SPRYCEL hos

voksne og de forventede bivirkninger af kemoterapi, med undtagelse af en lavere frekvens af pleuraeffusion hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne.

I de pædiatriske CML-studier var frekvenserne af laboratorieabnormiteter konsistente med den kendte profil for laboratorieparametre hos voksne.

I de pædiatriske ALL-studier var frekvenserne af laboratorieabnormiteter konsistente med den kendte profil for laboratorieparametre hos voksne inden for konteksten af en patient med akut leukæmi, der får et baggrundskemoterapiregime.

Særlige patientgrupper

Selvom sikkerhedsprofilen for SPRYCEL hos ældre svarer til den for yngre patienter, er der større sandsynlighed for, at patienter over 65 år oplever de oftest rapporterede bivirkninger som f.eks. træthed, pleuraeffusion, dyspnø, hoste, nedre gastrointestinal blødning og appetitforstyrrelser og de mindre hyppigt rapporterede bivirkninger som f.eks. abdominal distension, svimmelhed, perikardieffusion, kongestiv hjertesvigt og vægttab og bør derfor monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtigt. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring fra kliniske studier med overdosis af SPRYCEL er begrænset til isolerede tilfælde. Den højeste overdosis på 280 mg per dag i en uge blev rapporteret hos to patienter, som begge udviklede et signifikant nedsat antal blodplader. Patienter, som får mere end den anbefalede dosis, skal monitoreres tæt for myelosuppression, eftersom dasatinib er forbundet med myelosuppression grad 3 eller 4 (se pkt. 4.4). Relevant understøttende behandling bør ligeledes institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EA02

Farmakodynamik

Dasatinib hæmmer aktivitet af BCR-ABL kinasen og kinaser i SRC-kinasefamilien samt en række andre udvalgte onkogene kinaser, inklusive c-KIT, efrinreceptor-kinaser og PDGF β -receptorer. Dasatinib er en potent, subnanomolær hæmmer af BCR-ABL-kinase med effekt ved en koncentration på 0,6-0,8 nM. Det bindes både til inaktive og aktive konformationer af BCR-ABL-enzymet.

Virkningsmekanisme

In vitro er dasatinib aktivt i leukæmiske cellelinjer, der repræsenterer varianter af imatinibfølsom og -resistent sygdom. Disse ikke-kliniske studier har vist, at dasatinib kan overvinde imatinibresistens, der stammer fra BCR-ABL overekspression, BCR-ABL kinasedomænemutationer, aktivering af andre signalveje, der involverer kinaser i SRC-kinasefamilien (LYN, HCK), og overekspression af gener relateret til multimedisinresistens. Derudover hæmmer dasatinib kinaser i SRC-kinasefamilien ved subnanomolære koncentrationer.

I separate eksperimenter med murine modeller af CML, forebyggede dasatinib *in-vivo* progression af kronisk CML til blastfase og forlængede overlevelsen hos mus med patient-derivede CML-cellelinjer placeret forskellige steder, inklusive centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er i fase I-studier observeret hæmatologisk og cytogenetisk respons i alle faser af CML og Ph+ ALL hos de første 84 behandlede patienter, som blev fulgt i op til 27 måneder. Respons var varige i alle faser af CML og Ph+ ALL.

Der er udført 4 kliniske, ukontrollerede, åbne, fase II, enkeltarmsstudier for at bestemme sikkerhed og effekt af dasatinib hos patienter med kronisk, accelereret eller myeloid blastfase CML, som enten var resistente eller intolerante over for imatinib. Ét randomiseret, ikke-komparativt studie udførtes med patienter i kronisk fase, som oplevede behandlingssvigt ved initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. Startdosis af dasatinib var 70 mg, 2 gange dagligt. Dosismodifikationer var tilladt med henblik på at forbedre aktivitet eller behandling af toksicitet (se pkt. 4.2).

Der er gennemført 2 randomiserede, åbne fase III-studier for at evaluere effekten af dasatinib, administreret én gang dagligt sammenlignet med dasatinib, administreret 2 gange dagligt. Derudover er der udført et åbent, randomiseret komparativt fase III-studie med voksne patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase.

Effekten af dasatinib er baseret på hæmatologiske og cytogenetiske responsrater.

Varigheden af respons og de estimerede overlevelseshastigheder har givet yderligere evidens for dasatinibs kliniske effekt.

Der er i alt evalueret 2.712 patienter i kliniske studier; af disse var 23% $\geq$ 65 år og 5% $\geq$ 75 år.

CML i kronisk fase - nyligt diagnosticeret

Der er blevet udført et internationalt, åbent, multicenter, randomiseret, komparativt fase III-studie med voksne patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase. Patienterne blev randomiseret til at få enten SPRYCEL 100 mg én gang dagligt eller imatinib 400 mg en gang dagligt. Det primære endepunkt var cCCyR (confirmed complete cytogenetic response) inden for 12 måneder. Sekundære endepunkter omfattede tid i cCCyR (måling af responsvarighed), tid til cCCyR, major molekylært respons (MMR), tid til MMR, progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). Andre relevante virkningsresultater omfattede CCyR og samlet molekylært respons (CMR). Studiet er igangværende.

519 patienter blev randomiseret til en behandlingsgruppe: 259 til SPRYCEL og 260 til imatinib.

Baseline-karakteristika var ligeligt fordelt mellem de to behandlingsgrupper med hensyn til alder (gennemsnitsalder var 46 år for SPRYCEL gruppen og 49 år for imatinib gruppen med henholdsvis 10% og 11% af patienterne på 65 år eller derover), køn (henholdsvis 44% og 37% kvinder) og race (kaukasisk 51% og 55%, asiatisk 42% og 37%). Ved *baseline* var fordelingen af Hasford-scores den samme for SPRYCEL og imatinib behandlingsgrupperne (lavrisiko: 33% og 34%; middelmålsrisiko 48% og 47%; højrisiko: 19% og 19%).

Efter mindst 12 måneders opfølgning fik 85% af de patienter, der var randomiseret til SPRYCEL gruppen, og 81% af de patienter, der var randomiseret til imatinib gruppen, stadig førstelinjebehandling. Seponering inden for 12 måneder på grund af sygdomsprogression forekom hos 3% af de patienter, der blev behandlet med SPRYCEL, og hos 5% af de patienter, der blev behandlet med imatinib.

Efter mindst 60 måneders opfølgning fik 60% af de patienter, der var randomiseret til SPRYCEL gruppen, og 63% af de patienter, der var randomiseret til imatinib gruppen, stadig førstelinjebehandling. Seponering inden for 60 måneder på grund af sygdomsprogression forekom hos 11% af de patienter, der blev behandlet med SPRYCEL, og hos 14% af de patienter, der blev behandlet med imatinib.

Effektresultater er vist i tabel 9. En statistisk signifikant større del af patienterne i SPRYCEL gruppen opnåede cCCyR sammenlignet med patienterne i imatinib gruppen inden for de første 12 måneder af behandlingen. Virkningen af SPRYCEL blev konsistent vist i forskellige undergrupper som f.eks. alder, køn og *baseline*-Hasford-score.

Tabel 9: Effekresultater fra et fase 3-studie hos patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase

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

^a Bekræftet cCCyR (*confirmed complete cytogenetic response*) defineres som et respons noteret ved to på hinanden følgende lejligheder (med mindst 28 dages mellemrum).

^b Komplet cytogenetisk respons (CCyR) er baseret på en enkelt cytogenetisk knoglemarvsundersøgelse.

^c Betydeligt molekylært respons (til enhver tid) er defineret som BCR-ABL forhold $\leq 0,1\%$ ved RQ-PCR i perifere blodprøver, som er standardiseret efter den internationale skala. Disse er kumulative rater, der repræsenterer den tidligste opfølgning i den nævnte periode.

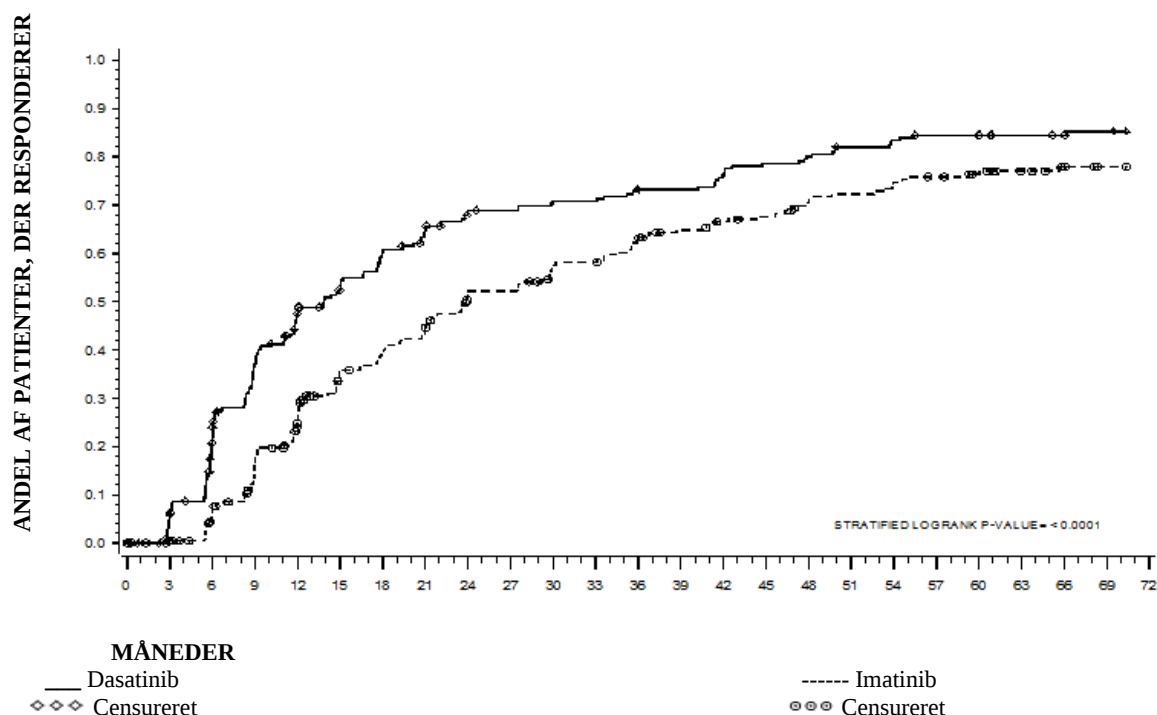
* Justeret for Hasford-Score og vist statistisk signifikans ved et præ-defineret normalniveau af signifikans.

CI = konfidensinterval

Efter 60 måneders opfølgning var mediantiden til cCCyR 3,1 måneder i SPRYCEL gruppen og 5,8 måneder i imatinib gruppen hos patienter med en bekræftet CCyR. Mediantiden til MMR var efter 60 måneders opfølgning 9,3 måneder i SPRYCEL gruppen og 15,0 måneder i imatinib gruppen hos patienter med en MMR. Disse resultater stemmer overens med resultaterne, set efter 12, 24 og 36 måneder.

Tid til MMR er vist grafisk i Figur 1. Tid til MMR var konsekvent kortere hos dasatinib behandlede patienter sammenlignet med imatinib behandlede patienter.

Figur 1: Kaplan-Meier estimat over tid til major molekylært respons (MMR)

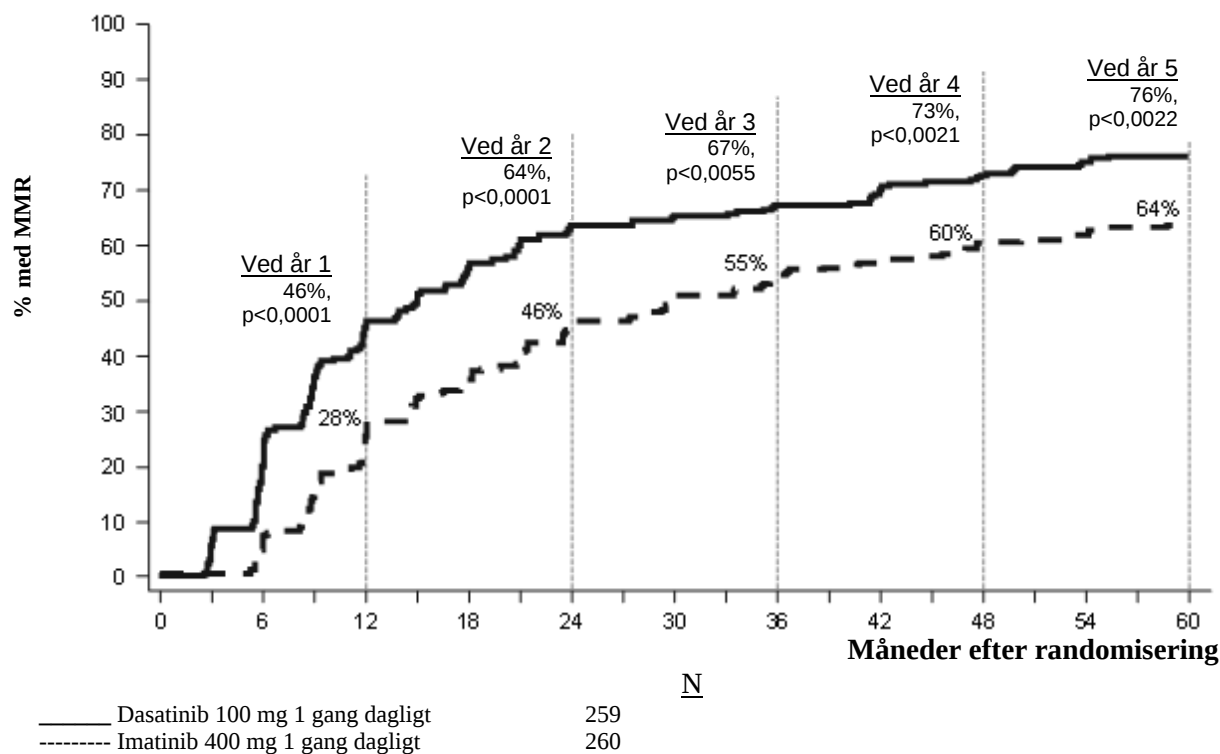


GRUPPE	# PATIENTER, DER RESPONDERER / # RANDOMISERET	HAZARD RATIO (95% CI)
Dasatinib	198/259	1,54 (1,25 – 1,89)
Imatinib	167/260	
Dasatinib over imatinib		

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

Raten for MMR på specifikke tidspunkter er vist grafisk i Figur 2. Raten for MMR var konsekvent højere hos dasatinib behandlede patienter sammenlignet med imatinib behandlede patienter.

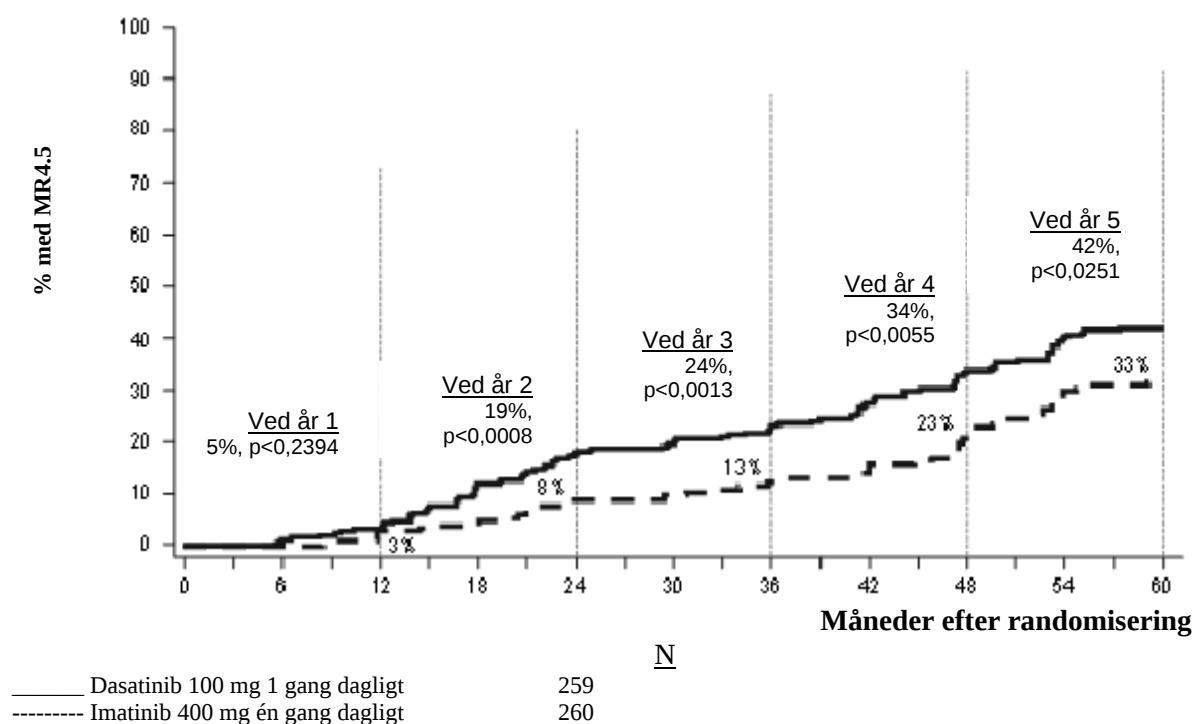
Figur 2: MMR-rater over tid - alle randomiserede patienter i et fase III-studie med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase



Andelen af patienter, der opnåede en BCR-ABL-ratio på $\leq 0,01\%$ (4-log-reduktion) til enhver tid, var større i SPRYCEL gruppen end i imatinib gruppen (54,1% versus 45%). Andelen af patienter, der opnåede en BCR-ABL-ratio på $\leq 0,0032\%$ (4,5-log-reduktion) til enhver tid, var større i SPRYCEL gruppen end i imatinib gruppen (44% versus 34%).

MR4.5-rater over tid er vist grafisk i Figur 3. MR4.5-rater over tid var konsekvent højere hos dasatinib behandlede patienter sammenlignet med imatinib behandlede patienter.

Figur 3: MR4.5-rater over tid - alle randomiserede patienter i et fase III-studie med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase



Raten for MMR til enhver tid for hver risikogruppe, defineret ved Hasford-score, var større i SPRYCEL gruppen end i imatinib gruppen (lav risiko: henholdsvis 90% og 69%; middel risiko: henholdsvis 71% og 65%; høj risiko: 67% og 54%).

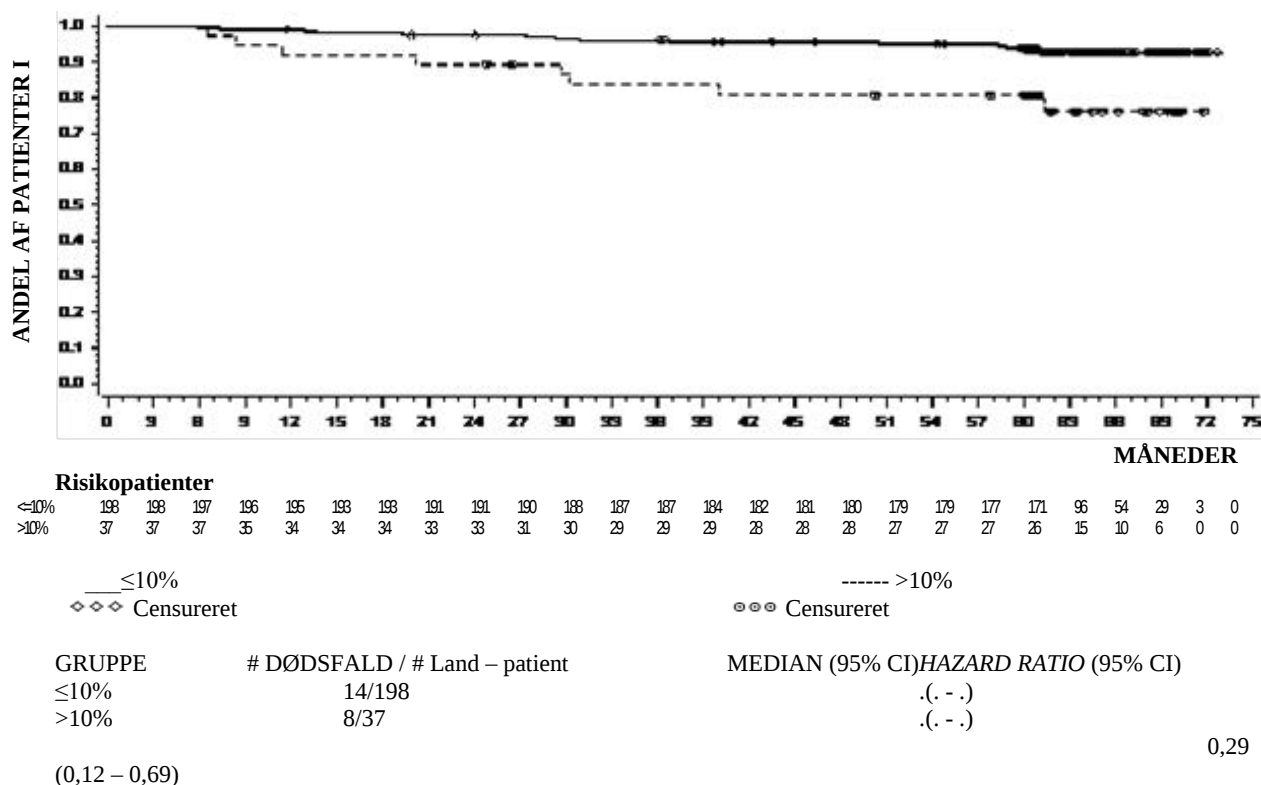
I en yderligere analyse opnåede flere patienter behandlet med dasatinib (84%) tidlig molekyllært respons (defineret som BCR-ABL-niveauer $\leq 10\%$ efter 3 måneder) sammenlignet med patienter behandlet med imatinib (64%). Hos patienter, der opnåede tidlig molekyllært respons, var der en lavere risiko for transformation, en højere progressionsfri overlevelsesrate (PFS) og en højere samlet overlevelsesrate (OS) som vist i Tabel 10.

Tabel 10: Dasatinib patienter BCR-ABL $\leq 10\%$ og $> 10\%$ efter 3 måneder

Dasatinib N = 235	Patienter med BCR-ABL $\leq 10\%$ efter 3 måneder	Patienter med BCR-ABL $> 10\%$ efter 3 måneder
Antal patienter (%)	198 (84,3)	37 (15,7)
Transformation efter 60 måneder, n/N (%)	6/198 (3,0)	5/37 (13,5)
Rate for PFS efter 60 måneder (95% CI)	92,0% (89,6, 95,2)	73,8% (52,0; 86,8)
Rate for OS efter 60 måneder (95% CI)	93,8% (89,3, 96,4)	80,6% (63,5, 90,2)

Samlet overlevelsesrate på specifikke tidspunkter er vist grafisk i Figur 4. Samlet overlevelsesrate var konsekvent højere hos dasatinib behandlede patienter, som opnåede BCR-ABL-niveau $\leq 10\%$ ved måned 3, sammenlignet med dem, der ikke gjorde.

Figur 4: Landmark plot for samlet overlevelse for dasatinib ved BCR-ABL-niveau ($\leq 10\%$ eller $> 10\%$ ved måned 3 i et fase III-studie med patienter med nyligt diagnosticeret CML i kronisk fase



Sygdomsprogression blev defineret som øget antal hvide blodlegemer til trods for hensigtsmæssig terapeutisk behandling, tab af CHR, partiel CyR eller CCyR, progression til accelereret fase eller blastfase eller død. Den estimerede 60-måneders rate for progressionsfri overlevelse var 88,9% (CI: 84% - 92,4%) for både dasatinib og imatinib armene. Ved 60 måneder forekom transformation til accelereret fase eller blastfase hos færre patienter, der blev behandlet med dasatinib (n = 8; 3%), i forhold til patienter, der blev behandlet med imatinib (n = 15; 5,8%). Den estimerede 60-måneders overlevelsesrate for patienter, der blev behandlet med dasatinib og imatinib, var henholdsvis 90,9% (CI: 86,6% - 93,8%) og 89,6% (CI: 85,2% - 92,8%). Der var ingen forskel i OS (HR 1,01, 95% CI: 0,58-1,73, p = 0,9800) og PFS (HR 1,00, 95% CI: 0,58-1,72, p = 0,9998) mellem dasatinib og imatinib.

Hos patienter, der rapporterede sygdomsprogression eller som seponerede dasatinib eller imatinib behandling, blev der udført BCR-ABL sekventering af patienternes blodprøver, hvor disse er tilgængelige. Samme mutationsfrekvens blev observeret for begge behandlingsarme. Hos dasatinib behandlede patienter var de observerede mutationer T315I, F317I/L og V299L. Et anderledes mutationsspektrum blev observeret for imatinib behandlingsarmen. Baseret på *in vitro*-data synes dasatinib ikke at være aktiv over for T315I-mutationen.

CML i kronisk fase - resistens eller intolerans over for tidligere imatinib behandling

Der er udført 2 kliniske studier med patienter, der er resistente eller intolerante over for imatinib; det primære effektendepunkt i disse studier var MCyR (Major Cytogenetic Response).

Studie 1

Et åbent, randomiseret, non-komparativt multicenter-studie med patienter med behandlingssvigt ved initial behandling med 400 eller 600 mg imatinib. Patienterne randomiseredes (2:1) til enten dasatinib (70 mg 2 gange dagligt) eller imatinib (400 mg 2 gange dagligt). Crossover til alternativ behandling var tilladt, hvis patienten viste tegn på sygdomsprogression eller intolerans, som ikke kunne håndteres med dosismodifikation. Det primære endepunkt var MCyR ved 12 uger. Der foreligger resultater for 150 patienter: 101 var randomiseret til dasatinib og 49 til imatinib (alle imatinib resistente). Mediantid fra diagnose til randomisering var 64 måneder i dasatinib gruppen og 52 måneder i imatinib gruppen.

Alle patienter var ekstensivt forbehandlede. Tidligere fuldstændigt hæmatologisk respons (CHR) på imatinib sås hos 93% af den overordnede patientpopulation. Tidligere MCyR med imatinib sås hos henholdsvis 28% og 29% af patienterne i dasatinib og imatinib armen.

Medianbehandlingsvarigheden var 23 måneder for dasatinib (med 44% af patienterne behandlet i > 24 måneder indtil dato) og 3 måneder for imatinib (med 10% af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato). I dasatinib armen opnåede 93% af patienterne CHR inden crossover og i imatinib armen opnåede 82% af patienterne CHR inden crossover.

MCyR forekom hyppigere i dasatinib armen (36%) end i imatinib armen (29%) efter 3 måneder. Særligt bør det bemærkes, at 22% af patienterne indberettede et fuldstændigt cytogenet respons (CCyR) i dasatinib armen, mens kun 8% opnåede CCyR i imatinib armen. Med længere behandling og opfølgning (middelværdi på 24 måneder) opnåedes MCyR hos 53% af de dasatinib behandlede patienter (CCyR hos 44%) og 33% af de imatinib behandlede patienter (CCyR hos 18%) inden crossover. Blandt patienter som fik imatinib 400 mg inden inklusion i studiet opnåedes MCyR hos 61% af patienterne i dasatinib armen og 50% i imatinib armen.

Baseret på Kaplan-Meier-estimer var andelen af patienter som opretholdt MCyR i et år 92% (95% CI: [85%-100%]) for dasatinib (CCyR 97%, 95% CI: [92%-100%]) og 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%). Andelen af patienter, som opretholdt MCyR i 18 måneder, var 90% (95% CI: [82%-98%]) for dasatinib (CCyR 94%, 95% CI: [87%-100%]) og 74% (95% CI: [49%-100%]) for imatinib (CCyR 100%).

Baseret på Kaplan-Meier-estimer var andelen af patienter med progressionsfri overlevelse (PFS) i et år 91% (95% CI: [85%-97%]) for dasatinib og 73% (95% CI: [54%-91%]) for imatinib. Andelen af patienter med PFS efter to år var 86% (95% CI: [78%-93%]) for dasatinib og 65% (95% CI: [43%-87%]) for imatinib.

I alt 43% af patienterne i dasatinib armen og 82% i imatinib armen oplevede behandlingssvigt, defineret som sygdomsprogression eller *crossover* til den anden behandling (manglende respons, intolerans over for forsøgslægemidlet mv.).

Hyppigheden af major molekylært respons (defineret som BCR-ABL/kontroltranskriptioner $\leq 0,1\%$ ved RQ-PCR i perifert blod) inden *crossover* var 29% for dasatinib og 12% for imatinib.

Studie 2

Et åbent, enkeltarms-, multicenter-studie med patienter med resistens eller intolerans over for imatinib (dvs. patienter som oplevede signifikant toksicitet under behandling med imatinib hvor fortsat behandling var udelukket).

I alt 387 patienter fik dasatinib 70 mg 2 gange dagligt (288 resistente og 99 intolerante). Mediantid fra diagnose til start af behandling var 61 måneder. Størstedelen af patienterne (53%) var tidligere behandlet med imatinib igennem mere end 3 år. De fleste resistente patienter (72%) havde fået > 600 mg imatinib. Ud over imatinib, havde 35% af patienterne tidligere modtaget cytotoxisk kemoterapi, 65% havde tidligere modtaget interferon, og 10% havde tidligere modtaget stamcelletransplantation. 38% af patienterne havde *baseline*-mutationer, der vides at medføre imatinib resistens. Medianbehandlingsvarighed med dasatinib var 24 måneder med 51% af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato. Effekteresultaterne er angivet i Tabel 11. MCyR opnåedes hos 55% af de imatinib resistente patienter og 82% af de imatinib intolerante patienter. Med en minimumsopfølgning på 24 måneder har kun 21 ud af de 240 patienter, som opnåede et MCyR, progredieret, og MCyRs medianvarighed er ikke bestemt.

Baseret på Kaplan-Meier-estimer opretholdt 95% (95% CI: [92%-98%]) af patienterne MCyR i et år og 88% (95% CI: [83%-93%]) opretholdt MCyR i to år. Andelen af patienter som opretholdt CCyR i et år var 97% (95% CI: [94%-99%]) og 90% (95% CI: [86%-95%]) i to år. Toogfyrre procent af de imatinib resistente patienter uden tidligere MCyR med imatinib (n= 188) opnåede MCyR med dasatinib.

Der sås 45 forskellige BCR-ABL-mutationer hos 38% af patienterne inkluderet i studiet. Der opnåedes fuldstændigt hæmatologisk respons eller MCyR hos patienter med en række BCR-ABL-mutationer forbundet med imatinib resistens bortset fra T315I. Hyppigheden af MCyR efter to år var ens for

patienter med BCR-ABL-mutation, P-loop-mutation eller ingen mutation ved *baseline* (henholdsvis 63%, 61% og 62%).

Blandt imatinib resistente patienter var den estimerede hyppighed af PFS 88% (95% CI: [84%-92%]) efter et år og 75% (95% CI: [69%-81%]) efter to år. Blandt imatinib intolerante patienter var den estimerede hyppighed af PFS 98% (95% CI: [95%-100%]) efter et år og 94% (95% CI: [88%-99%]) efter to år.

Hyppigheden af major molekylært respons ved 24 måneder var 45% (35% for imatinib resistente patienter og 74% for imatinib intolerante patienter).

CML i accelereret fase

Der er gennemført et åbent, enkeltarms-, multicenter-studie med patienter med intolerans eller resistens over for imatinib. I alt 174 patienter fik 70 mg dasatinib 2 gange dagligt (161 resistente og 13 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 82 måneder. Medianbehandlingsvarighed med dasatinib var 14 måneder med 31% af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (vurderet hos 41 patienter med CCyR) ved 24 måneder var 46%. Yderligere effektræsultater fremgår af Tabel 11.

CML i myeloid blastfase

Der er gennemført et åbent, enkeltarms-, multicenter-studie med patienter med intolerans eller resistens over for imatinib. I alt 109 patienter fik 70 mg dasatinib 2 gange dagligt (99 resistente og 10 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 48 måneder. Medianbehandlingsvarighed med dasatinib var 3,5 måneder med 12% af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (vurderet hos 19 patienter med CCyR) ved 24 måneder var 68%. Yderligere effektræsultater fremgår af Tabel 11.

CML i lymfoid blastfase og Ph+ ALL

Der er gennemført et åbent, enkeltarms-, multicenter-studie hos patienter med CML i lymfoid blastfase eller Ph+ ALL, som var resistente eller intolerante over for tidligere imatinib behandling. I alt 48 patienter med CML i lymfoid blastfase fik 70 mg dasatinib 2 gange dagligt (42 resistente og 6 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 28 måneder. Medianbehandlingsvarighed med dasatinib var 3 måneder med 2% behandlet i > 24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (alle 22 behandlede patienter med CCyR) ved 24 måneder var 50%. Derudover fik 46 patienter med Ph+ ALL 70 mg dasatinib 2 gange dagligt (44 resistente og 2 intolerante over for imatinib). Mediantiden fra diagnose til start af behandling var 18 måneder. Medianbehandlingsvarighed med dasatinib var 3 måneder med 7% af patienterne behandlet i > 24 måneder til dato. Hyppigheden af major molekylært respons (alle 25 behandlede patienter med CCyR) ved 24 måneder var 52%. Yderligere effektræsultater fremgår af Tabel 11. Det bør bemærkes, at der hurtigt blev opnået større hæmatologisk respons (MaHR) (de fleste inden for 35 dage efter første administration af dasatinib til patienter med CML i lymfoid blastfase, og inden for 55 dage for patienter med Ph+ ALL).

Tabel 11: Effekt i fase 2 enkeltarms- kliniske studier med SPRYCEL^a

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

Data beskrevet i tabellen er fra studier, hvor der blev anvendt en startdosis på 70 mg 2 gange dagligt. Se den anbefalede startdosis i pkt. 4.2.

^a Fede tal angiver resultater fra primære endepunkter.

^b Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Større hæmatologisk respons: (MaHR) = fuldstændigt hæmatologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukæmi (NEL).

CHR (kronisk CML): WBC ≤ gældende ULN, trombocytter < 450.000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, < 5% myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20% og ingen ekstramedullær involvering.

CHR (fremskreden CML/Ph+ ALL): WBC ≤ gældende ULN, absolut neutrofilital ≥ 1.000/mm³, trombocytter ≥ 100.000/mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster ≤ 5%, < 5% myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod < 20% og ingen ekstramedullær involvering.

NEL: samme kriterier som for CHR, men absolut neutrofilital ≥ 500/mm³ og < 1.000/mm³ eller trombocytter ≥ 20.000/mm³ og ≤ 100.000/mm³.

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

n/a = ikke relevant; CI = konfidensinterval; ULN = øvre normalgrænse.

Resultatet for patienter med knoglemarvstransplantation efter behandling med dasatinib er endnu ikke fuldt klarlagt.

Fase-III kliniske studier hos patienter med CML i kronisk, accelereret eller myeloid blastfase og Ph+ ALL, som var resistente eller intolerante over for imatinib

Der er gennemført 2 randomiserede, åbne studier for at evaluere effekten af dasatinib administreret én gang dagligt, sammenlignet med dasatinib administreret 2 gange dagligt. Nedenstående resultater er baseret på mindst 2 år og 7 års opfølgning efter behandlingsstart med dasatinib.

Studie 1

I studiet med CML i kronisk fase, var det primære endepunkt MCyR hos imatinib resistente patienter. Det vigtigste sekundære endepunkt var MCyR i forhold til total daglig dosis hos imatinib resistente patienter. Andre sekundære endepunkter omfattede varighed af MCyR, PFS samt samlet overlevelse. I alt 670 patienter, af hvem 497 var imatinib resistente, blev randomiseret til dasatinib 100 mg én gang dagligt, 140 mg én gang dagligt, 50 mg 2 gange dagligt eller 70 mg 2 gange dagligt. Medianbehandlingsvarigheden for alle patienter i fortsat behandling med en opfølgningsperiode på mindst 5 år (n=205) var 59 måneder (28-66 måneder). Medianbehandlingsvarigheden for alle patienter ved en opfølgningsperiode på 7 år var ca. 29,8 måneder (1-92,9 måneder).

Der blev opnået effekt på tværs af alle dasatinib behandlingsgrupper med dosering én gang dagligt med sammenlignelig effekt (non-inferior) i forhold til dosering 2 gange dagligt for det primære

effektendepunkt (forskel i MCyR 1,9%; 95% konfidensinterval [-6,8% - 10,6%]); behandling med 100 mg 1 gang dagligt viste imidlertid forbedret sikkerhed og tolerabilitet. Effekteresultaterne er vist i tabel 12 og 13.

Tabel 12: Effekt af SPRYCEL i fase 3-studie vedrørende dosisojustering: imatinib-resistent eller -intolerant CML i kronisk fase (resultater ved år 2)^a

Alle patienter	n=167
Imatinib resistente patienter	n=124
Hæmatologisk responsrate^b (%) (95% CI)	
CHR	92% (86-95)
Cytogenetisk respons^c (%) (95% CI)	
MCyR	
Alle patienter	63% (56-71)
Imatinib resistente patienter	59% (50-68)
CCyR	
Alle patienter	50% (42-58)
Imatinib resistente patienter	44% (35-53)
Major molekylært respons hos patienter der opnår CCyR^d (%) (95% CI)	
Alle patienter	69% (58-79)
Imatinib resistente patienter	72% (58-83)

^a Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 100 mg én gang dagligt.

^b Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Komplet hæmatologisk respons (CHR) (kronisk CML): WBC ≤ gældende ULN, trombocytter <450.000/mm³, ingen blastceller eller promyelocytter i perifert blod, <5% myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofile celler i perifert blod <20% og ingen ekstramedullær involvering.

^c Cytogenetiske responskriterier: komplet (0% Ph+ metafaser) eller delvis (>0%–35%). MCyR (0%–35%) kombinerer både komplet og delvist respons.

^d Major molekylære responskriterier: Defineret som BCR-ABL/kontroltranskriptioner ≤0,1% ved RQ-PCR i perifere blodprøver.

Tabel 13: Langvarig effekt af SPRYCEL i fase 3 dosisojusteringsstudie: imatinib resistente eller intolerante patienter med CML i kronisk fase^a

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

^a Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 100 mg én gang dagligt.

^b Progression blev defineret som øget WBC-tal, tab af CHR eller MCyR, ≥ 30% stigning i Ph+ metafaser, bekræftet AP/BP-sygdom eller død. PFS blev analyseret ud fra princippet intent-to-treat, og patienterne blev fulgt til hændelser inkluderende efterfølgende behandling.

Baseret på Kaplan-Meier-estimer var antallet af patienter, som opretholdt MCyR i 18 måneder, 93% (95% CI: [88%-98%]) for de patienter, der blev behandlet med dasatinib 100 mg én gang dagligt.

Effekten blev også vurderet hos patienter, som var intolerante over for imatinib. Hos denne patientpopulation, som fik 100 mg én gang dagligt, blev MCyR opnået hos 77% og CCyR hos 67%.

Studie 2

I studiet med CML i fremskreden fase og Ph+ ALL var det primære endepunkt MaHR. I alt blev 611 patienter randomiseret til dasatinib 140 mg 1 gang dagligt eller 70 mg 2 gange dagligt. Medianbehandlingsvarighed var ca. 6 måneder (0,03-31 måneder interval).

Dosering én gang dagligt viste sammenlignelig effekt (non-inferioritet) med dosering 2 gange dagligt med hensyn til det primære effektendepunkt (forskel i MaHR 0,8%; 95% konfidensinterval [-7,1% - 8,7%]); behandling med 140 mg 1 gang dagligt viste imidlertid forbedret sikkerhed og tolerabilitet. Responstrater er vist i tabel 14.

Tabel 14: Effekt af SPRYCEL i fase 3 dosisoptymeringsstudie: CML og Ph+ ALL i fremskreden fase (resultater efter 2 år)^a

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

^a Resultater rapporteret med anbefalet startdosis på 140 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

^b Hæmatologiske responskriterier (alle responser blev bekræftet efter 4 uger): Større hæmatologisk respons: (MaHR) = fuldstændigt hæmatologisk respons (CHR) + ingen tegn på leukæmi (NEL).

CHR: WBC ≤ gældende ULN, absolut neutrofil $\geq 1.000/\text{mm}^3$, trombocytter $\geq 100.000/\text{mm}^3$, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster $\leq 5\%$, $< 5\%$ myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofile i perifert blod $< 20\%$ og ingen ekstramedullær involvering.

NEL: samme kriterier som for CHR, men absolut neutrofil $\geq 500/\text{mm}^3$ og $< 1.000/\text{mm}^3$ eller trombocytter $\geq 20.000/\text{mm}^3$ og $\leq 100.000/\text{mm}^3$.

^c MCyR kombinerer både fuldstændigt (0% Ph+metafaser) og delvist ($> 0\%$ -35%) respons.

CI = konfidensinterval; ULN = øvre normalgrænse.

Hos patienter med CML i accelereret fase, som blev behandlet med 140 mg én gang dagligt, blev medianvarigheden af MaHR og den samlede medianoverlevelse ikke nået; median PFS var 25 måneder.

Hos patienterne med CML i myeloid blastfase, som blev behandlet med 140 mg én gang dagligt, var medianvarigheden af MaHR 8 måneder, median PFS var 4 måneder, og den samlede medianoverlevelse var 8 måneder. Hos patienterne med CML i lymfoid blastfase, som blev behandlet med 140 mg én gang dagligt, var medianvarigheden af MaHR 5 måneder, median PFS var 5 måneder, og den samlede medianoverlevelse var 11 måneder.

Hos patienter med Ph+ ALL, som blev behandlet med 140 mg én gang dagligt, var medianvarigheden af MaHR 5 måneder, median PFS var 4 måneder, og den samlede medianoverlevelse var 7 måneder.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med CML

Blandt 130 patienter med CML i kronisk fase (CML-CP) behandlet i to pædiatriske studier, et fase-I, åbent, ikke-randomiseret dosisintervalforsøg og et fase-II, åbent, ikke-randomiseret forsøg, var 84 patienter (udelukkende fra fase-II-forsøget) nydiagnosticerede med CML-CP og 46 patienter (17 fra fase-I-forsøget og 29 fra fase-II-forsøget) resistente eller intolerante over for tidligere behandling med imatinib. Syvoghalvfems af de 130 pædiatriske patienter med CML-CP blev behandlet med SPRYCEL tabletter 60 mg/m² én gang dagligt (maximumdosis på 100 mg én gang

dagligt for patienter med højt BSA). Patienter blev behandlet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Primære effektendepunkter var fuldstændigt cytogenetisk respons (CCyR), større cytogenetisk respons (MCyR) og større molekylært respons (MMR). Resultaterne er angivet i Tabel 15.

Tabel 15: Effekt af SPRYCEL hos pædiatriske patienter med CML-CP
Kumulativ respons over tid efter mindste opfølgningsperiode

	3 måneder	6 måneder	12 måneder	24 måneder
CCyR				
(95% CI)				
Nydiagnosticeret (N = 51) ^a	43,1% (29,3; 57,8)	66,7% (52,1; 79,2)	96,1% (86,5; 99,5)	96,1% (86,5; 99,5)
Forudgående imatinib (N = 46) ^b	45,7% (30,9; 61,0)	71,7% (56,5; 84,0)	78,3% (63,6; 89,1)	82,6% (68,6; 92,2)
MCyR				
(95% CI)				
Nydiagnosticeret (N = 51) ^a	60,8% (46,1; 74,2)	90,2% (78,6; 96,7)	98,0% (89,6; 100)	98,0% (89,6; 100)
Forudgående imatinib (N = 46) ^b	60,9% (45,4; 74,9)	82,6% (68,6; 92,2)	89,1% (76,4; 96,4)	89,1% (76,4; 96,4)
MMR				
(95% CI)				
Nydiagnosticeret (N = 51) ^a	7,8% (2,2; 18,9)	31,4% (19,1; 45,9)	56,9% (42,2; 70,7)	74,5% (60,4; 85,7)
Forudgående imatinib (N = 46) ^b	15,2% (6,3; 28,9)	26,1% (14,3; 41,1)	39,1% (25,1; 54,6)	52,2% (36,9; 67,1)

^a Patienter fra fase-II pædiatrisk studie i nydiagnosticeret CML-CP, som får oral tabletformulering

^b Patienter fra fase-I og fase-II pædiatriske studier i imatinib resistent eller -intolerant CML-CP, som får oral tabletformulering

Efter minimum 7 års opfølgning i det pædiatriske fase-I studie blandt 17 patienter med imatinib resistent eller intolerant CML-CP var medianvarigheden af progressionsfri overlevelse (PFS) 53,6 måneder og raten af OS var 82,4%.

I det fase-II pædiatriske studie hos patienter der fik den orale tabletformulering, var den estimerede 24-måneders PFS blandt de 51 patienter med nydiagnosticeret CML-CP var 94,0% (82,6; 98,0) og 81,7% (61,4; 92,0) blandt de 29 patienter med imatinib resistent/intolerant CML-CP. Efter 24 måneders opfølgning var OS i nydiagnosticerede patienter 100% og 96,6% i imatinib resistente eller intolerante patienter.

I det fase-II pædiatriske studie, progredierede 1 nydiagnosticeret patient og 2 imatinib resistente eller intolerante patienter til blastfase CML.

Der var 33 nydiagnosticerede patienter med CML-CP, der fik SPRYCEL pulver til oral suspension ved en dosis på 72 mg/m². Denne dosis repræsenterer 30% lavere eksponering sammenlignet med den anbefalede dosis (se pkt. 5.2). Hos disse patienter var CCyR og MMR hhv. 87,9% [95%CI: (71,8-96,6)] og 45,5% [95% CI: (28,1-63,6)] ved 12 måneder.

Blandt dasatinib behandlede CML-CP pædiatriske patienter tidligere eksponeret over for imatinib blev følgende mutationer påvist ved behandlingens afslutning: T315A, E255K og F317L. E255K og F317L blev dog også detekteret før behandlingens start. Ingen mutationer blev påvist i nydiagnosticerede CML-CP patienter ved behandlingens afslutning.

Pædiatriske patienter med ALL

Effekten af SPRYCEL i kombination med kemoterapi blev vurderet i et pivotalt studie med pædiatriske patienter, der var over 1 år og havde nydiagnosticeret Ph+ ALL.

I dette historisk kontrollerede fase II-multicenterstudie med dasatinib som supplement til standardkemoterapi fik 106 pædiatriske patienter med nydiagnosticeret Ph+ ALL, hvoraf 104 patienter havde bekræftet Ph+ ALL, dasatinib i en daglig dosis på 60 mg/m² i et kontinuerligt dosisregime i op til 24 måneder i kombination med kemoterapi. 82 patienter fik udelukkende dasatinib tabletter, og 24 patienter fik dasatinib pulver til oral suspension mindst én gang, ud af dem fik 8 patienter udelukkende dasatinib pulver til oral suspension. Standardkemoterapiet var det samme som det, der blev anvendt i AIEOP-BFM ALL 2000-studiet (kemoterapeutisk standardmultistofs-kemoterapiprotokol). Det primære effektendepunkt var hændelsesfri overlevelse (EFS) efter 3 år, som var 65,5% (55,5; 73,7).

Raten for MRD-negativitet (minimal restsygdom) vurderet vha. Ig/TCR var 71,7% ved afslutningen af konsolideringen for alle behandlede patienter. Da raten var baseret på 85 patienter med evaluerbare Ig/TCR-vurderinger, var estimatet 89,4%. Raterne for MRD-negativitet ved afslutningen af induktionen og konsolideringen målt vha. flowcytometri var henholdsvis 66,0% og 84,0%.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Dasatinibs farmakokinetik er evalueret hos 229 voksne, raske frivillige og hos 84 patienter.

Absorption

Dasatinib absorberes hurtigt hos patienter efter oral administration, med maksimal koncentration efter 0,5 til 3 timer. Efter oral administration er stigningen i gennemsnitlig eksponering (AUC_τ) ca. proportional med dosisstigningen over et dosisspænd på 25–120 mg 2 gange dagligt. Den overordnede gennemsnitlige halveringstid af dasatinib er cirka 5-6 timer hos patienter.

Data fra raske frivillige, der fik enkeltdosis dasatinib 100 mg 30 minutter efter et fedtrigt måltid, viste en 14% stigning i gennemsnitligt AUC for dasatinib. Et fedtfattigt måltid 30 minutter inden dasatinib resulterede i en stigning i gennemsnitligt AUC for dasatinib på 21%. Den observerede effekt af fødeindtag repræsenterer ikke klinisk relevante ændringer i eksponeringen. Variabiliteten i dasatinib-eksponering er højere i fastende tilstand (47% CV) sammenlignet med et fedtfattigt måltid (39% CV) og et måltid med højt fedtindhold (32% CV).

På baggrund af PK-analysen af patientpopulationen blev variabiliteten i dasatinib-eksponering estimeret til hovedsageligt at skyldes variation i biotilgængelighed mellem prøvetagningerne (44% CV) og i mindre grad interindividuel variabilitet i biotilgængelighed og interindividuel variabilitet i clearance (henholdsvis 30 % og 32% CV). Den tilfældige variation i eksponering mellem prøvetagningerne forventes ikke at påvirke den kumulative eksponering og effekten eller sikkerheden.

Fordeling

Dasatinib har hos patienter et stort tilsyneladende fordelingsvolumen (2.505 l), variationskoefficient (CV% 93%), hvilket tyder på, at produktet i omfattende grad fordeles i det ekstravaskulære rum. Ved klinisk relevante koncentrationer af dasatinib var binding til plasmaproteiner ca. 96%, på basis af *in vitro*-eksperimenter.

Biotransformation

Dasatinib metaboliseres i omfattende grad hos mennesker, og mange enzymer er involverede i metabolismen. Hos raske frivillige, der fik 100 mg [¹⁴C]-mærket dasatinib, udgjorde uomdannet dasatinib 29% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma. Plasmakoncentration og målt *in vitro*

aktivitet viser, at dasatinibmetabolitter sandsynligvis ikke spiller en større rolle i produktets observerede farmakologi. CYP3A4 er i høj grad ansvarlig for metabolismen af dasatinib.

Elimination

Dasatinibs gennemsnitlige terminale halveringstid er 3-5 timer. Den gennemsnitlige tilsyneladende orale clearance er 363,8 l/t (CV% 81,3%).

Udskillelse finder primært sted gennem fæces, mest i form af metabolitter. Efter oral enkeltdosis af [^{14}C]-mærket dasatinib, var ca. 89% af dosis udskilt inden for 10 dage, og henholdsvis 4% og 85% af radioaktiviteten kunne genfindes i urin og fæces. Umdannet dasatinib stod for henholdsvis 0,1% og 19% af dosis i urin og fæces, mens resten af dosis var metabolitter.

Lever- og nyreinsufficiens

Effekten af en enkeltdosis dasatinib på farmakokinetikken ved leverinsufficiens blev undersøgt hos 8 forsøgspersoner med moderat leverinsufficiens, som fik en dosis på 50 mg, og 5 forsøgspersoner med alvorlig leverinsufficiens, som fik en dosis på 20 mg sammenlignet med sammenlignelige raske forsøgspersoner, som fik en dosis på 70 mg dasatinib. Hos forsøgspersoner med moderat leverinsufficiens var dasatinibs gennemsnitlige $C_{\max}$ og AUC, justeret for 70 mg dosen, nedsat med henholdsvis 47% og 8% sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Hos forsøgspersoner med alvorlig leverinsufficiens var den gennemsnitlige $C_{\max}$ og AUC, justeret for 70 mg dosen, nedsat med henholdsvis 43% og 28% sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Dasatinib og dets metabolitter udskilles minimalt via nyrerne.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af dasatinib er blevet evalueret i 104 pædiatriske patienter med leukæmi eller solide tumorer (72, som fik tabletformuleringen og 32, som fik pulveret til oral suspension).

I et pædiatrisk farmakokinetisk studie er den dosisnormaliserede eksponering af dasatinib (C_{avg} , $C_{\min}$ og $C_{\max}$) sammenlignelig mellem 21 patienter med CP-CML og 16 patienter med Ph+ ALL.

Et bioækvivalensstudie, der evaluerede pulveret til oral suspension i forhold til referencetabletformuleringen hos 77 voksne patienter, viste at eksponeringen for pulveret til oral suspension var 19% lavere end for referencetabletten. Koncentrationsdata hos 32 pædiatriske patienter behandlet med pulveret til oral suspension ved dosis 72 mg/m² blev puljet med data fra en populationsfarmakokinetisk (PPK)-analyse med tabletten og dette viste, at eksponeringen for pulveret til oral suspension (målt som tidsgennemsnitlig koncentration ved steady-state [C_{avgss}]) ved dosis 72 mg/m² var ca. 30% lavere end den for tabletten ved dosis 60 mg/m². En PPK-modelbaseret simulation forudsagde at den anbefalede dosering efter legemsvægt, der er beskrevet for pulveret til oral suspension i pkt. 4.2 i Produktresuméet for pulveret til oral suspension, forventes at give en eksponering, der er sammenlignelig med en tabletdosis på 60 mg/m². Disse data bør tages med i overvejelserne, hvis patienter skal skifte fra oral suspension til tabletter eller omvendt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dasatinibs ikke-kliniske sikkerhedsprofil er vurderet i mange *in vitro* og *in vivo*-studier med mus, rotter, aber og kaniner.

Der sås hovedsagligt toksicitet i det gastrointestinale, hæmatopoietiske og lymfoide system. Gastrointestinal toksicitet var dosisbegrænsende hos rotter og aber, da tarmen vedvarende var et målorgan. Hos rotter var minimale til milde fald i erythrocytparametre ledsaget af knoglemarvsforandringer; tilsvarende forandringer sås hos aber med lavere incidens. Lymfoid toksicitet hos rotter bestod af lymfoidtab i lymfeknuder, milt og thymus samt reduceret vægt af lymfoide organer. Forandringer i de gastrointestinale, hæmatopoietiske og lymfoide systemer var reversible efter behandlingsophør.

Nyreforandringer hos aber behandlet i op til 9 måneder var begrænset til en stigning i baggrundsnyremineralisering. I et akut, oralt enkeltdosisstudie med aber sås kutan blødning, men dette sås ikke i studier med gentagne doser, hverken hos aber eller rotter. Hos rotter hæmmede dasatinib trombocyttaggregationen *in vitro* og forlængede overhudsblødning *in vivo*, men forårsagede ikke spontan blødning.

Dasatinib aktivitet *in vitro* i hERG- og Purkinje-fiberassays tydede på et potentiale for forlængelse af kardiel ventrikelrepolarisering (QT-interval). I et *in vivo* enkeltdosisstudie med telemetri-monitorede aber, der var ved bevidsthed, er der dog ikke set ændringer i QT-interval eller formen af ekg-takker.

Dasatinib var ikke mutagent i *in vitro* bakterielle celle-assay (Ames test) og var ikke genotoksisk i et *in vivo* mikronukleus-studie med rotter. Dasatinib var clastogent *in vitro* med deling af CHO-celler (Chinese Hamster Ovary cells).

I et konventionelt rottefertilitetsstudie og i et studie vedrørende tidlig embryoudvikling påvirkede dasatinib ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter, men inducerede embryoletalitet ved dosisniveauer omtrent svarende til human klinisk eksponeringer. Dasatinib har tilsvarende induceret embryoletalitet forbundet med nedsat kuldstørrelse i embryoføtale udviklingsstudier i rotter samt føtale skeletforandringer hos såvel rotter og kaniner. Disse virkninger forekom ved doser, der ikke gav maternal toksicitet, hvilket tyder på, at dasatinib er et selektivt reproduktionstoksin fra implantationstidspunktet til organogenesen er afsluttet.

Dasatinib inducerede immunosuppression hos mus, som var dosisrelateret og som effektivt kunne behandles med dosisreduktion og/eller ændringer i dosisskemaet. Dasatinib havde fototoksisk potentiale i et *in vitro* neutral red uptake fototoksicitets-assay i musefibroblaster. Dasatinib anses for at være ikke-fototoksisk *in vivo* efter en enkelt oral administration til hårløse hunmus ved eksponeringer op til 3 gange større end de humane eksponeringer efter administration af den anbefalede terapeutiske dosis (baseret på AUC).

I et to-årigt karcinogenicitetsstudie fik rotter orale dasatinib doser på 0,3, 1 og 3 mg/kg/dag. Den højeste dosis medførte plasmaniveauer (AUC), der generelt svarer til niveauet hos mennesker ved den anbefalede startdosis på mellem 100 mg og 140 mg dagligt. Der blev observeret en klinisk signifikant stigning i den samlede hyppighed af planocellulært karcinom og papillomer i uterus og cervix i høj-dosis hunrotter og prostataadenom i lav-dosis hanrotter. Hvorvidt fundene fra karcinogenicitetsstudiet med rotter har relevans for mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose

Natriumcarmellose

Simeticonemulsion

bestående af:

- simeticon,
- polyethylenglycolsorbitantristearat,
- polyethoxylatstearat,
- glycerider,
- methylcellulose,
- xanthangummi,
- benzoesyre,
- sorbinsyre,
- svovlsyre.

Vinsyre

Trinatriumcitrat, vandfrit

Natriumbenzoat (E211)

Hydrofobisk silicacolloid
Blandet bærsmag [indeholder benzylalkohol, svovldioxid (E220)]

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet flaske

3 år.

Efter rekonstitution

Den orale suspension er stabil i 60 dage. Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke nedfryses.

Rekonstitueret oral suspension blandet med mælk, yoghurt, æblejuice eller æblemos kan opbevares ved 25°C eller derunder i op til 1 time.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

120-ml flaske i højdensitetspolypropylen med børnesikret lukning af polypropylen indeholdende 33 g pulver til oral suspension.

Pakningsstørrelse: 1 flaske

Hver pakning indeholder også en lavdensitets-polyethylenadapter til flasken, som kan presses i (PIBA), og en 12-ml doseringssprøjte (polypropylen sprøjtecylinder med et højdensitets-polyethylenstempel) i en forsegleet plastikpose.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

SPRYCEL pulver til oral suspension skal rekonstitueres af apotekspersonalet eller en kvalificeret sundhedsperson, før det udleveres til patienten. Pulveret til oral suspension består af pulverblanding med det aktive stof plus hjælpestoffer indeholdt i en flaske til rekonstitution. Efter rekonstitution indeholder flasken 99 ml oral suspension, heraf er 90 ml tiltænkt dosering og administration.

Det anbefales at bruge latex- eller nitrilhandsker til håndtering og passende bortskaffelse af pulver, der utilsigtet spildes fra flasken, for at minimere risikoen for hudeksponering.

Instruktioner for rekonstitution af pulver til oral suspension

SPRYCEL pulver til oral suspension skal rekonstitueres som følger:

Bemærk: Hvis du skal rekonstituere mere end én flaske, færdiggør da én flaske ad gangen.

Vask hænder før påbegyndelse af rekonstituering. Proceduren bør udføres på et rent underlag.

Trin 1: Bank forsigtigt på bunden af hver flaske (indeholdende 33 g SPRYCEL pulver til oral suspension) for at løsne pulveret. Fjern den børnesikrede lukning og folieforseglingen. Tilsæt 77,0 ml rensat vand til flasken på én gang og luk flasken tæt med låget.

Trin 2: Vend straks flasken på hovedet og ryst den kraftigt i mindst 60 sekunder for at opnå en ensartet suspension. Hvis der stadig er synlige klumper, fortsæt da med at ryste, indtil alle synlige

klumper er væk. Rekonstitution på denne måde giver 90 ml (volumen, der kan administreres) 10 mg/ml SPRYCEL oral suspension.

Trin 3: Fjern lukningen, indsæt adapteren (PIBA) i flaskens hals og luk flasken tæt med den børnesikrede lukning.

Trin 4: Skriv udløbsdatoen for den rekonstituerede orale suspension på flaskens etiket (udløbsdatoen for den orale suspension er 60 dage fra datoen for rekonstitution).

Trin 5: Dispensér flasken med den monterede PIBA, indlægssedlen samt den orale doseringssprøjte i den originale karton til patienten eller omsorgspersonen. Mind patienten eller omsorgspersonen om, at flasken skal rystes kraftigt inden hver brug.

Instruktioner for administration til patienten

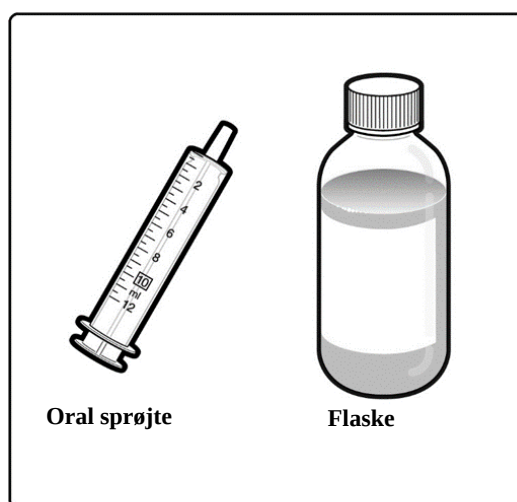
- Tag SPRYCEL oral suspension på tom eller fuld mave.
- Vask hænder før og efter hver brug.
- Opbevar den rekonstituerede orale suspension i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke fryses.
- Gennemgå den totale ordinerede dosis og fastlæg antal milliliter (ml), du skal bruge.
- Hvis mængden, der er behov for, overstiger 11 ml, skal den deles i 2 doser, som angivet i Tabel 16.

Tabel 16: Sådan deles en dosis af oral suspension, som er større end 11 ml

Total ordineret dosis (ml)	Første dosis (ml)	Anden dosis (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Gør følgende hjælpemidler klar, før du klarlæg en dosis SPRYCEL oral suspension til administration til patienten:

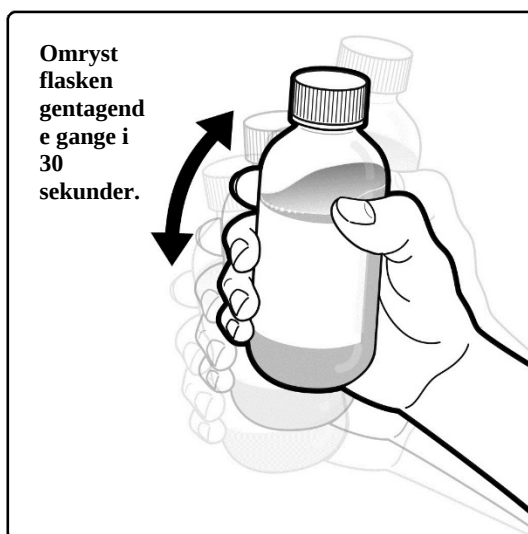
- Køkkenrulle
- 1 flaske med SPRYCEL oral suspension indeholdende en hvid til gul uigennemsigtig suspension.
- 12 ml oral sprøjte der fulgte med flasken.
- En lille beholder med vand til at skylle sprøjten efter brug.



Forbered omhyggeligt SPRYCEL oral suspension til administration, afmål dosen og fyld sprøjten som vist:

1. Bland SPRYCEL oral suspension i den lukkede flaske ved at omryste i 30 sekunder.

- Omryst grundigt før hver brug.

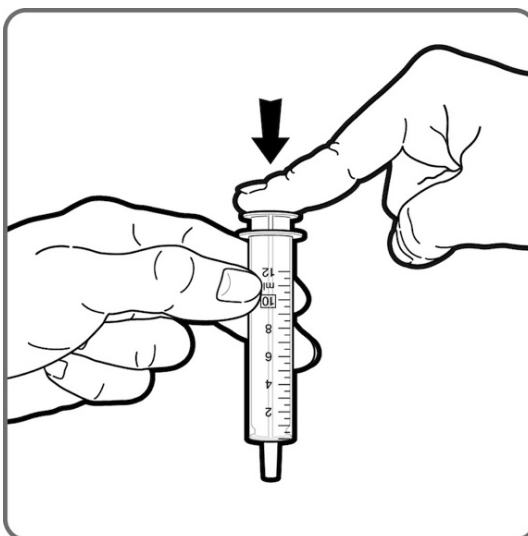


2. Fjern lukningen fra flasken. Det skal tilsikres, at den medfølgende adapter til placering af sprøjten er sat godt fast i flasken.

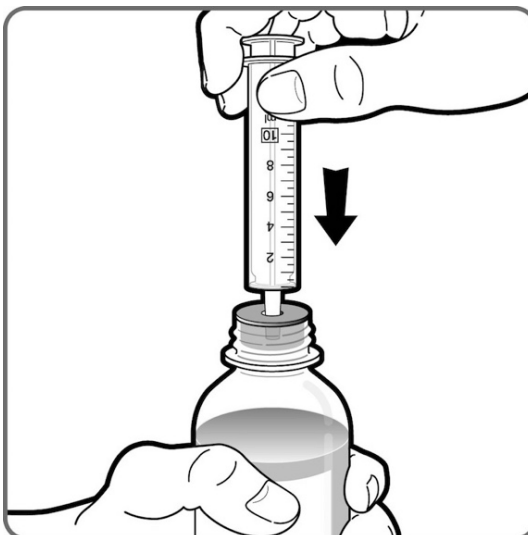


3. Kig på markeringerne på siden af sprøjten, så du kan se hvor meget den skal fyldes, inden du går i gang. Bemærk, at markeringerne på sprøjten angiver ml. Find den markering, der svarer til den dosis, der blev ordineret af lægen.

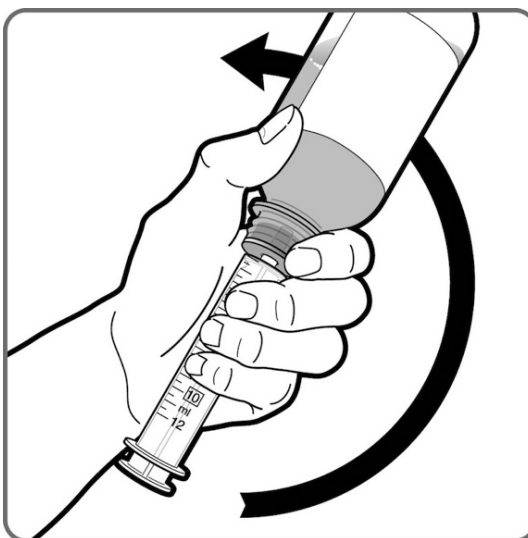
Før hver brug skal det tilsikres, at sprøjstens stempel er skubbet helt i bund i sprøjstens cylinder.



4. Mens flasken holdes lodret indsættes sprøjtes spids fast i flaskens adapter.

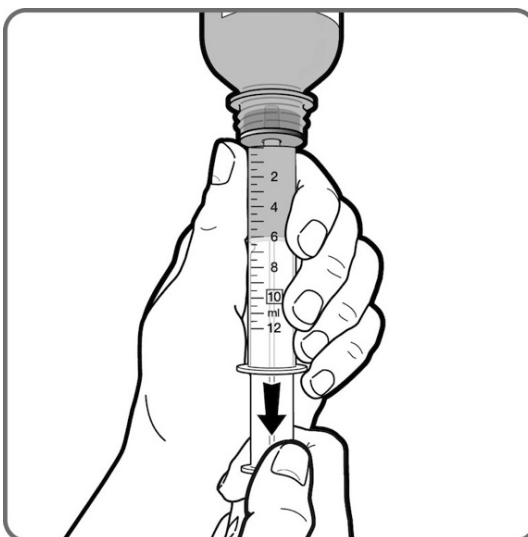


5. Mens sprøjtespidsen holdes godt på plads i flasken, vendes flasken om, så sprøjten har bunden i vejret.

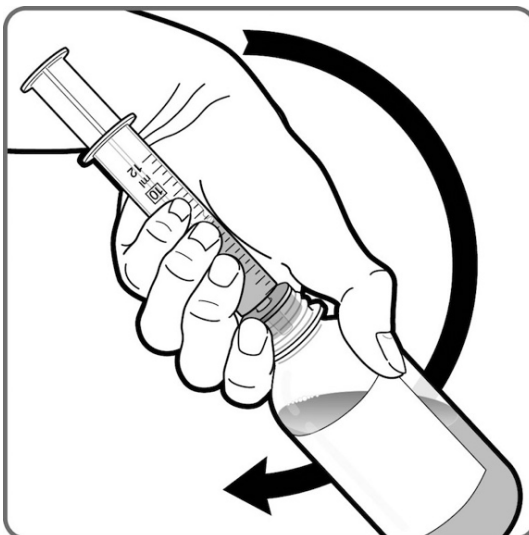


6. Træk langsomt den ordinerede mængde SPRYCEL oral suspension ud af flasken ved at trække sprøjtes stempel nedad, indtil markeringen, der svarer til den ordinerede dosis, nås.

- Hold fast i stemplet for at undgå det bevæger sig. Der kan være opstået et vakuum, der trækker stemplet tilbage i cylinderen.
- Hvis ikke sprøjten kan fyldes tilstrækkeligt med én flaske, tag da en anden flaske i brug for at fylde sprøjten med den ordinerede dosis. Sørg for at omryste den anden flaske før brug.



7. Mens sprøjtespidsen holdes godt på plads i flasken, vend flasken med sprøjten om, så den holdes lodret igen.



8. Fjern sprøjten fra flasken uden at trykke stemplet ned.



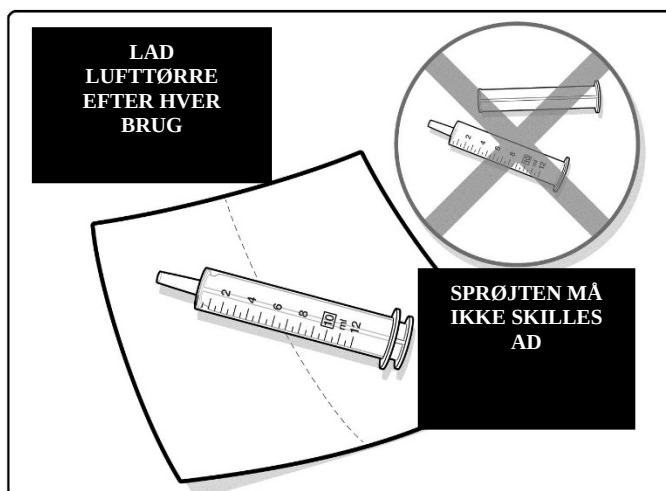
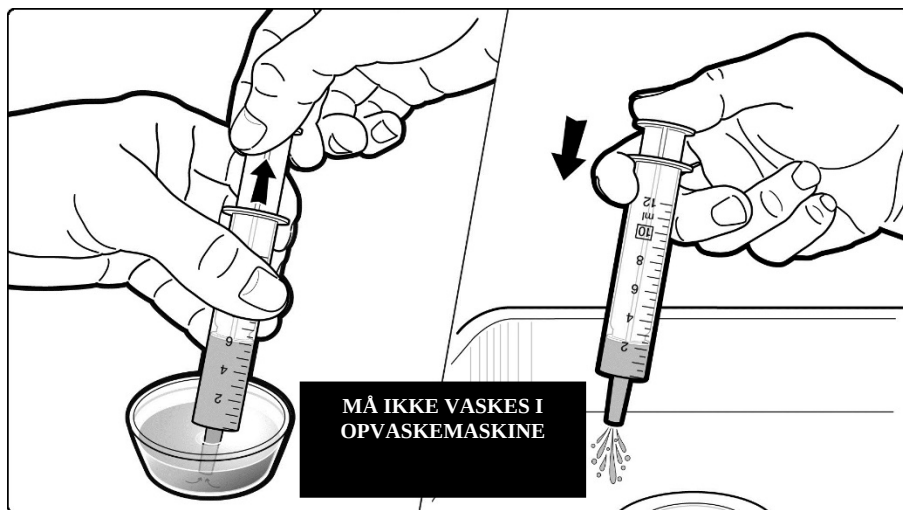
9. Mens patienten står op placeres spidsen af sprøjten i munden mellem tungen og siden af munden. Tryk langsomt stemplet ned indtil hele dosen er blevet givet.

- Tjek for at være sikker på, at patienten har slugt hele dosis.
- Hvis en anden dosis er nødvendig for at give hele den ordinerede dosis, gentag da trin 3 til 10.
- Sæt lukningen tilbage på flasken og luk tæt. Opbevares lodret.



10. Vask sprøjten udvendigt og indvendigt med vand og lad den lufttørre efter hver brug, så den er klar til brug den næste dag.

- **Må ikke vaskes i opvaskemaskine**
- **For at undgå at beskadige sprøjten må den ikke skilles ad.**



11. Der henvises til indlægssedlen (se pkt. 5 "Opbevaring") for instruktioner om bortskaffelse af ubrugt lægemiddel samt sprøjten og flasken.

Efter rekonstitution må den orale suspension kun administreres ved brug af den orale doseringssprøjte, der medfølger i hver pakning. Der henvises til indlægssedlen for mere detaljerede instruktioner for brugen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/363/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. november 2006

Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller(e), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

▪ Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7 i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

▪ Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE
YDRE KARTON TIL BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 20 mg filmovertrukne tabletter
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter
60 × 1 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/363/004 - 56 filmovertrukne tabletter (blistere)
EU/1/06/363/007 - 60 × 1 filmovertrukket tablet (enkelt-dosisblistere)
EU/1/06/363/001 - 60 filmovertrukne tabletter (flaske)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton:
sprycel 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre karton:
Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton:
PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

SPRYCEL 20 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kalenderpakning:

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE
YDRE KARTON TIL BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 50 mg filmovertrukne tabletter
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter
60 × 1 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/363/005 - 56 filmovertrukne tabletter (blistere)
EU/1/06/363/008 - 60 × 1 filmovertrukket tablet (enkelt-dosisblistere)
EU/1/06/363/002 - 60 filmovertrukne tabletter (flaske)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton:
sprycel 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre karton:
Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton:
PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

SPRYCEL 50 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kalenderpakning:

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE
YDRE KARTON TIL BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 70 mg filmovertrukne tabletter
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 70 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter
60 × 1 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/363/006 - 56 filmovertrukne tabletter (blistere)
EU/1/06/363/009 - 60 × 1 filmovertrukket tablet (enkelt-dosisblistere)
EU/1/06/363/003 - 60 filmovertrukne tabletter (flaske)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton:
sprycel 70 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre karton:
Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton:
PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

SPRYCEL 70 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kalenderpakning:

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE
YDRE KARTON TIL BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 80 mg filmovertrukne tabletter
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 × 1 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/363/013 - 30 × 1 filmoverttrukket tablet (enkeltdosisblister)
EU/1/06/363/012 - 30 filmoverttrukne tabletter (flaske)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton:
sprycel 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre karton:
Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton:
PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 80 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE
YDRE KARTON TIL BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 100 mg filmovertukne tabletter
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 100 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 × 1 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/363/011 - 30 × 1 filmoverttrukket tablet (enkeltdosisblister)
EU/1/06/363/010 - 30 filmoverttrukne tabletter (flaske)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karteon:
sprycel 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre karteon:
Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karteon:
PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

SPRYCEL 100 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE
YDRE KARTON TIL BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 140 mg filmovertukne tabletter
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 140 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 × 1 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/363/015 - 30 × 1 filmoverttrukket tablet (enkeltdosisblister)
EU/1/06/363/014 - 30 filmoverttrukne tabletter (flaske)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karteon:
sprycel 140 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre karteon:
Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karteon:
PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

SPRYCEL 140 mg tabletter
dasatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SPRYCEL 10 mg/ml pulver til oral suspension
dasatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én flaske med pulver til oral suspension indeholder 990 mg dasatinib (som monohydrat).
Efter rekonstitution indeholder én flaske 99 ml oral suspension. Hver ml oral suspension indeholder 10 mg dasatinib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder saccharose, natrium, natriumbenzoat, benzoesyre, benzylalkohol og svovldioxid (E220).
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral suspension
Ydre karton:
1 flaske med 33 g pulver
1 adapter til flasken
1 oral sprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral brug efter rekonstitution.
Før rekonstitution rystes flasken grundigt før hver brug.
Brug den orale sprøjte der medfølger i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver: Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Efter rekonstitution: Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Ubrugt suspension skal bortskaffes 60 dage efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/363/016

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ydre karton:

sprycel 10 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre karton:

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karten:

PC

SN

NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

SPRYCEL 20 mg filmoovertrukne tabletter
SPRYCEL 50 mg filmoovertrukne tabletter
SPRYCEL 70 mg filmoovertrukne tabletter
SPRYCEL 80 mg filmoovertrukne tabletter
SPRYCEL 100 mg filmoovertrukne tabletter
SPRYCEL 140 mg filmoovertrukne tabletter
dasatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret SPRYCEL til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage SPRYCEL
3. Sådan skal du tage SPRYCEL
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

SPRYCEL indeholder det aktive stof dasatinib. Dette lægemiddel anvendes til behandling af kronisk myeloid leukæmi (CML) hos voksne, unge og børn på mindst 1 år. Leukæmi er kræft i de hvide blodlegemer. De hvide blodlegemer hjælper sædvanligvis kroppen med at bekæmpe infektioner. Hos patienter med CML er de hvide blodlegemer, der kaldes granulocytter, begyndt at vokse uden kontrol. SPRYCEL hæmmer væksten af disse leukæmiske celler.

SPRYCEL anvendes også til behandling af Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) hos voksne, unge og børn i alderen 1 år og derover og CML i lymfoid blastfase hos voksne, som ikke har haft gavn af tidligere behandlinger. Hos mennesker med ALL deler de hvide blodlegemer, der kaldes lymfocytter, sig for hurtigt og lever for længe. SPRYCEL hæmmer væksten af disse leukæmiske celler.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om, hvordan SPRYCEL virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage SPRYCEL

Tag ikke SPRYCEL

- hvis du er **allergisk** over for dasatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i SPRYCEL (angivet i afsnit 6).

Kontakt lægen for råd, hvis du har mistanke om, at du er allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager SPRYCEL

- hvis du tager **blodfortyndende lægemidler** eller lægemidler, der forebygger blodpropper (se "Brug af andre lægemidler sammen med SPRYCEL")
- hvis du har eller tidligere har haft lever- eller hjerteproblemer
- hvis du får **åndedrætsbesvær, brystmerter eller hoste**, mens du tager SPRYCEL: dette kan være et tegn på ophobning af væske i lungerne eller brystet (som kan være mere almindeligt hos patienter over 65 år) eller skyldes ændringer i de blodårer, der forsyner lungerne med blod
- hvis du nogensinde har været eller måske er smittet med hepatitis B-virus. Dette skyldes, at SPRYCEL kan forårsage, at hepatitis B-infektionen bliver aktiv igen, hvilket undertiden kan være dødeligt. Lægen vil omhyggeligt kontrollere dig for tegn på denne infektion, før behandlingen påbegyndes.
- hvis du oplever blå mærker, blødning, feber, træthed og forvirring, når du tager SPRYCEL, skal du kontakte din læge. Dette kan være et tegn på skade på blodkarrene kendt som trombotisk mikroangiopati (TMA).

Lægen vil regelmæssigt kontrollere din tilstand for at sikre, at SPRYCEL har den ønskede effekt. Du vil også jævnligt få taget blodprøver, mens du tager SPRYCEL.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 1 år. Der er begrænset erfaring med brug af SPRYCEL i denne aldersgruppe. Knoglevækst og -udvikling vil blive overvåget tæt hos børn, der tager SPRYCEL.

Brug af andre lægemidler sammen med SPRYCEL

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler eller har gjort det for nylig.

SPRYCEL nedbrydes hovedsageligt af leveren. Visse andre typer lægemidler kan påvirke virkningen af SPRYCEL, hvis det tages samtidigt med SPRYCEL.

Følgende lægemidler må ikke anvendes sammen med SPRYCEL:

- ketoconazol, itraconazol - som er **svampemidler**
- erythromycin, clarithromycin, telithromycin - som er **antibiotika**
- ritonavir - som er et **virusdræbende (antiviralt) lægemiddel**
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital - som er lægemidler mod **epilepsi**
- rifampicin - som er et lægemiddel mod **tuberkulose**
- famotidin, omeprazol - som er **mavesyrehæmmere**
- perikon - et naturlægemiddel der kan købes uden recept og som bruges mod **depression** og andre lidelser (også kendt som *Hypericum perforatum*)

Du må ikke tage lægemidler, som neutraliserer mavesyre (**syrehæmmende midler** som aluminiumhydroxid eller magnesiumhydroxid) i **2 timer inden eller 2 timer efter SPRYCEL**.

Fortæl det til lægen, hvis du tager **blodfortyndende lægemidler**, eller lægemidler, der forebygger blodpropper.

Brug af SPRYCEL sammen med mad og drikke

Du må ikke tage SPRYCEL sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, eller har mistanke om, at du er gravid, **skal du straks informere lægen om dette**. **SPRYCEL må ikke bruges under graviditet**, medmindre det er klart nødvendigt. Lægen vil informere dig om risikoen ved at tage SPRYCEL under graviditet. Både mænd og kvinder, der tager SPRYCEL tilrådes at bruge effektiv beskyttelse mod graviditet under behandling.

Fortæl det til din læge, hvis du ammer. Du bør stoppe med at amme, mens du tager SPRYCEL.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vær særligt forsigtig når du kører bil eller bruger maskiner, da du kan opleve bivirkninger som for eksempel svimmelhed og sløret syn.

SPRYCEL indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage SPRYCEL

SPRYCEL ordineres udelukkende af læger, der har erfaring med behandling af leukæmi. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. SPRYCEL udskrives til voksne og børn på 1 år og derover.

Den anbefalede startdosis til voksne patienter med CML i kronisk fase er 100 mg 1 gang dagligt.

Den anbefalede startdosis til voksne patienter med accelereret CML eller CML med blaskrise eller Ph+ ALL er 140 mg 1 gang dagligt.

Dosering til børn med CML eller Ph+ ALL i kronisk fase er baseret på legemsvægt. SPRYCEL skal administreres én gang dagligt gennem munden i form af enten SPRYCEL tabletter eller SPRYCEL pulver til oral suspension. SPRYCEL tabletter anbefales ikke til patienter, der vejer mindre end 10 kg. Pulveret til oral suspension bør bruges til patienter, der vejer mindre end 10 kg og patienter, der ikke er i stand til at synke tabletter. En ændring i dosis kan forekomme når der skiftes mellem formuleringer (dvs. tabletter og pulver til oral suspension), så du bør ikke skifte fra den ene til den anden.

Din læge vil fastsætte den rigtige formulering og dosis baseret på din vægt, eventuelle bivirkninger og respons på behandlingen. Startdosis af SPRYCEL til børn beregnes efter legemsvægten som vist nedenfor:

Legemsvægt (kg)^a	Daglig dosis (mg)
10 til mindre end 20 kg	40 mg
20 til mindre end 30 kg	60 mg
30 til mindre end 45 kg	70 mg
mindst 45 kg	100 mg

^a Tabletten anbefales ikke til patienter, der vejer mindre end 10 kg; pulveret til oral suspension bør bruges til disse patienter.

Der foreligger ingen dosisanbefalinger for SPRYCEL til børn under 1 år.

Afhængigt af hvordan behandlingen virker på dig, kan lægen foreslå en højere eller lavere dosis eller foreslå, at behandlingen afbrydes kortvarigt. For højere eller lavere dosis kan det være nødvendigt, at du tager en kombination af forskellige tabletstyrker.

Tabletterne kan være pakket i pakninger med kalenderblisterkort. Dette er blisterkort, hvor ugedagene er angivet. Pilene viser, hvilken tablet der skal tages næste gang i dit behandlingsprogram.

Sådan skal du tage SPRYCEL

Tag tabletterne på samme tidspunkt hver dag. Synk tabletterne hele. Tabletterne må ikke knuses, deles eller tygges. Tag ikke opløste tabletter. Du kan ikke være sikker på du får den korrekte dosis, hvis du knuser, deler, tygger eller opløser tabletterne. SPRYCEL tabletter kan tages med eller uden mad.

Særlig vejledning for, hvordan SPRYCEL skal håndteres

Det er ikke særlig sandsynligt, at SPRYCEL tabletterne knækker, men hvis det sker, skal alle undtagen patienten bære handsker ved håndteringen af SPRYCEL.

Hvor længe skal du tage SPRYCEL

Tag SPRYCEL dagligt, indtil lægen giver dig besked på at stoppe. Sørg for at tage SPRYCEL, så længe lægen ordinerer det.

Hvis du har taget for mange SPRYCEL tabletter

Hvis du ved en fejl har taget for mange tabletter, skal du **straks** kontakte lægen. Du kan have behov for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage SPRYCEL

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet. Tag næste planlagte dosis, på det planlagte tidspunkt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende kan alle være tegn på alvorlige bivirkninger:

- hvis du har brystmerter, vejtrækningsbesvær, hoste, eller hvis du besvimer
- hvis du får **uventet blødning eller blå mærker** uden at du har slået dig
- hvis du har blod i opkast, afføring eller urin, eller sortfarvet afføring
- hvis du får **tegn på infektion**, som for eksempel feber eller voldsomme kulderystelser
- hvis du får feber, ømhed i munden eller halsen, blæredannelse eller afskalning af huden og/eller slimhinderne

Kontakt straks lægen, hvis du får en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- **Infektioner** (både infektioner forårsaget af bakterier og af virus samt svampeinfektioner)
- **Hjerte og lunger:** åndenød
- **Fordøjelsesproblemer:** diarré, kvalme eller opkastning
- **Hud, hår, øjne, generelt:** udslæt, feber, hævelse af ansigt, hænder og fødder, hovedpine, følelse af træthed eller svaghed, blødning
- **Smerter:** muskelsmerter (under eller efter ophør af behandling), mavesmerter
- **Undersøgelser kan vise:** lavt antal blodplader, lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni), blodmangel, væske omkring lungerne

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- **Infektioner:** lungebetændelse, herpes virusinfektion (herunder cytomegalovirus (CMV)), infektion i øvre luftveje, alvorlig infektion i blod eller væv (herunder ikke almindelige tilfælde med dødelig udgang)
- **Hjerte og lunger:** hjertebanken, uregelmæssig hjerterytme (puls), hjertesvigt med ophobning af blod, svag hjertemuskel, højt blodtryk, forhøjet blodtryk i lungerne, hoste
- **Fordøjelsesproblemer:** appetitforstyrrelser, smagsforstyrrelser, opsvulmet eller oppustet mave (abdomen), betændelseslignende tilstand i tarmen, forstoppelse, halsbrand, sår i munden, vægtøgning, vægttab, irriteret maveslimhinde
- **Hud, hår, øjne, generelt:** prikken i huden, kløe, tør hud, akne, betændelseslignende tilstand i huden, vedvarende ringen for ørerne, hårtab, voldsom svedtendens, synsforstyrrelser (sløret syn og nedsat syn), tørre øjne, blå mærker, depression, søvnløshed, ansigtsrødme, svimmelhed, sår (blå mærker), appetitmangel, søvnighed, ophobning af vand i kroppen
- **Smerter:** ledsmerter, muskelsvaghed, brystmerter, smerter i hænder og fødder, kulderystelser, stive muskler og led, muskeltrækninger
- **Undersøgelser kan vise:** væske omkring hjertet, væske i lungerne, uregelmæssigt hjerteslag, alt for få hvide blodlegemer i blodet forbundet med feber, mave-tarmblødning, stor mængde urinsyre i blodet

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- **Hjerte og lunger:** hjerteanfald (herunder tilfælde med dødelig udgang), betændelse i hjertesækken (de hinder, der omgiver hjertet), uregelmæssig hjerterytme (puls), smerter i brystet pga. manglende blodtilførsel til hjertet (angina pectoris), lavt blodtryk, forsnavring i luftvejene, hvilket kan medføre vejrtrækningsproblemer, astma, øget blodtryk i arterierne (blodårerne) i lungerne
- **Fordøjelsesproblemer:** betændelse i bugspytkirtlen, mavesår, betændelse i spiserøret, opsvulmet bughule (mave), rifter i endetarmen, synkebesvær, betændelse i galdeblæren, blokerede galdegange, gastroesophageal reflux (en tilstand, hvor syre og andet maveindhold løber tilbage op i svælget)
- **Hud, hår, øjne, generelt:** allergisk reaktion herunder ømme, røde knuder under huden (erythema nodosum), angst, forvirring, humørsvingninger, nedsat seksuallyst, besvimelse, rysten, øjenbetændelse som medfører røde øjne eller smerter i øjnene, en hudsygdom karakteriseret ved ømt, rødt, afgrænset udslet med skjolder med pludselig feber og forhøjet antal hvide blodlegemer (neutrofil dermatose), høretab, øget lysfølsomhed, nedsat syn, tåreflåd, misfarvning af huden, betændelse i fedtvævet under huden, sår på huden, blæredannelse på huden, neglesygdom, hårsygdom, hånd-fod-syndrom, nyresvigt, hyppig vandladning, brystforstørrelse hos mænd, menstruationsforstyrrelser, generel svækkelse og utilpashed, nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, balancetab, mens man går, osteonekrose (en sygdom med nedsat blodtilførsel til knoglerne, som kan medføre knogletab og knogledød), leddegigt, hævelse af huden hvor som helst på kroppen
- **Smerter:** årebetændelse, som kan medføre rødme, ømhed og hævelse, senebetændelse
- **Hjerne:** hukommelsestab
- **Undersøgelser kan vise:** unormale blodprøveresultater og risiko for nedsat nyrefunktion på grund af affaldsstoffer fra den døende svulst (tumorlysesyndrom), lavt indhold af albumin i blodet, lavt indhold af lymfocytter (en slags hvide blodceller), højt indhold af kolesterol i blodet, hævede lymfekirtler, blødninger i hjernen, forstyrrelser i hjertets elektriske aktivitet, forstørret hjerte, leverbetændelse, protein i urinen, forhøjet kreatinkinase (et enzym, der hovedsageligt findes i hjertet, hjernen og skeletmusklerne), forhøjet troponin (et enzym, der hovedsageligt findes i hjerte- og skeletmuskulaturen), forhøjet gamma-glutamyltransferase (et enzym, der hovedsageligt findes i leveren), mælkeagtig væske omkring lungerne (chylothorax)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- **Hjerte og lunger:** forstørret højre hjertekammer, betændelse i hjertemusklen, en række tilstande, der skyldes blokering af blodtilførslen til hjertemusklen (akut koronarsyndrom), hjertestop, sygdom i kranspulsåren, betændelse i det væv, der omgiver hjertet og lungerne, blodpropper, blodpropper i lungerne
- **Fordøjelsesproblemer:** tab af vigtige næringsstoffer som f.eks. protein fra fordøjelseskanaalen, forstoppelse, fistel i endetarmen (unormal åbning fra endetarmen til huden omkring endetarmen), nedsat nyrefunktion, diabetes
- **Hud, hår, øjne, generelt:** kramper, betændelse i synsnerven, hvilket kan medføre fuldstændig eller delvis blindhed, blållilla, spættet misfarvning af huden, unormal høj funktion af skjoldbruskkirtlen, betændelse i skjoldbruskkirtlen, ataksi (en tilstand med nedsat muskelkoordinering), vanskelighed ved at gå, spontan abort, betændelse i hudens blodkar, hudfibrose
- **Hjerne:** slagtilfælde, midlertidig episode med neurologiske forstyrrelser på grund af nedsat blodtilførsel, lammelse af ansigtsnerverne, demens
- **Immunsystemet:** alvorlig allergisk reaktion
- **Knogler, led, muskler og bindevæv:** forsinket sammenvoksning af de afrundede ender, der udgør led (epifyser); langsommere eller forsinket vækst.

Andre bivirkninger er blevet rapporteret med ikke kendt frekvens (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data))

- Lungebetændelse
- Blødning i maven eller tarmene, som kan forårsage død

- Genopblussen (reaktivering) af hepatitis B-infektion, hvis du tidligere har haft hepatitis B (leverbetændelse type B)
- En reaktion med feber, blærer på huden og sår på slimhinderne
- Sygdom i nyrerne med symptomer, herunder ødem og unormale laboratorietestresultater, såsom protein i urinen og lavt proteinniveau i blodet
- Skade på blodkar kendt som trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive nedsat antal røde blodlegemer, nedsat antal blodplader og dannelse af blodpropper.

Lægen vil undersøge dig for nogle af disse bivirkninger under behandlingen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør **du tale med din læge eller apoteket**. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flaskeetiketten, blister eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

SPRYCEL indeholder:

- Aktivt stof: Dasatinib. Hver filmovertrukken tablet indeholder 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg eller 140 mg dasatinib (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - *Tabletterne:* lactosemonohydrat (se punkt 2 "SPRYCEL indeholder lactose"); mikrokrySTALLinsk cellulose; croscarmellosenatrium; hydroxypropylcellulose; magnesiumstearat
 - *Filmovertræk:* hypromellose; titandioxid (E171); macrogol 400

Udseende og pakningsstørrelser

SPRYCEL 20 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til gråligt hvid, bikonveks, rund med "BMS" printet på den ene side og "527" på den anden.

SPRYCEL 50 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til gråligt hvid, bikonveks, oval med "BMS" printet på den ene side og "528" på den anden.

SPRYCEL 70 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til gråligt hvid, bikonveks, rund med "BMS" printet på den ene side og "524" på den anden.

SPRYCEL 80 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til gråligt hvid, bikonveks, trekantet med "BMS 80" printet på den ene side og "855" på den anden.

SPRYCEL 100 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til gråligt hvid, bikonveks, oval med "BMS 100" printet på den ene side og "852" på den anden.

SPRYCEL 140 mg: Den filmovertrukne tablet er hvid til gråligt hvid, bikonveks, rund med "BMS 140" printet på den ene side og "857" på den anden.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg eller 70 mg filmovertrukne tabletter fås i æsker med 56 filmovertrukne tabletter i 4 kalender-blisterkort, der hver indeholder 14 filmovertrukne tabletter, samt i æsker med 60 × 1 filmovertrukne tabletter i perforerede engangsdosis-blisterkort. De fås også i flasker med børnesikret lukning, der indeholder 60 filmovertrukne tabletter. Hver karton indeholder én flaske.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg eller 140 mg filmovertrukne tabletter fås i æsker med 30 × 1 filmovertrukne tabletter i perforerede engangsdosis-blisterkort. De fås også i flasker med børnesikret lukning, der indeholder 30 filmovertrukne tabletter. Hver karton indeholder én flaske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelse:

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

Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf.: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Nederland

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

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside

<https://www.emea.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Indlægsseddel: Information til brugeren

SPRYCEL 10 mg/ml pulver til oral suspension dasatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret SPRYCEL til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage SPRYCEL
3. Sådan skal du tage SPRYCEL
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

SPRYCEL indeholder det aktive stof dasatinib. Dette lægemiddel bruges til at behandle kronisk myeloid leukæmi (CML) og Philadelphiakromosom-positiv (Ph+) akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) hos unge og hos børn på 1 år eller derover. Leukæmi er kræft i de hvide blodlegemer. De hvide blodlegemer hjælper sædvanligvis kroppen med at bekæmpe infektioner. Hos patienter med CML er de hvide blodlegemer, der kaldes granulocytter, begyndt at vokse uden kontrol. SPRYCEL hæmmer væksten af disse leukæmiske celler.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om, hvordan SPRYCEL virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage SPRYCEL

Tag ikke SPRYCEL

- hvis du er **allergisk** over for dasatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i SPRYCEL (angivet i afsnit 6).

Kontakt lægen for råd, hvis du har mistanke om, at du eller dit barn er allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager SPRYCEL

- hvis du tager **blodfortyndende lægemidler** eller lægemidler, der forebygger blodpropper (se "Brug af andre lægemidler sammen med SPRYCEL")
- hvis du har eller tidligere har haft lever- eller hjerteproblemer
- hvis du får **åndedrætsbesvær, brystsmerte eller hoste**, mens du tager SPRYCEL: dette kan være et tegn på ophobning af væske i lungerne eller brystet (som kan være mere almindeligt hos patienter over 65 år) eller skyldes ændringer i de blodårer, der forsyner lungerne med blod
- hvis du nogensinde har været eller måske er smittet med hepatitis B-virus. Dette skyldes, at SPRYCEL kan forårsage, at hepatitis B-infektionen bliver aktiv igen, hvilket kan være dødeligt i

nogle tilfælde. Lægen vil omhyggeligt kontrollere dig for tegn på denne infektion, før behandlingen påbegyndes.

- hvis du oplever blå mærker, blødning, feber, træthed og forvirring, når du tager SPRYCEL, skal du kontakte din læge. Dette kan være et tegn på skade på blodkarrene kendt som trombotisk mikroangiopati (TMA).

Lægen vil regelmæssigt kontrollere din tilstand for at sikre, at SPRYCEL har den ønskede effekt. Du vil også jævnligt få taget blodprøver, mens du tager SPRYCEL.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 1 år.

Knoglevækst og -udvikling vil blive overvåget tæt hos børn, der tager SPRYCEL.

Brug af andre lægemidler sammen med SPRYCEL

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler eller har gjort det for nylig.

SPRYCEL nedbrydes hovedsageligt af leveren. Visse andre typer lægemidler kan påvirke virkningen af SPRYCEL, hvis det tages samtidigt med SPRYCEL.

Følgende lægemidler må ikke anvendes sammen med SPRYCEL:

- ketoconazol, itraconazol - som er **svampemidler**
- erythromycin, clarithromycin, telithromycin - som er **antibiotika**
- ritonavir - som er et **virusdræbende (antiviralt) lægemiddel**
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital - som er lægemidler mod **epilepsi**
- rifampicin - som er et lægemiddel mod **tuberkulose**
- famotidin, omeprazol - som er **mavesyrehæmmere**
- perikon - et naturlægemiddel der kan købes uden recept og som bruges mod **depression** og andre lidelser (også kendt som *Hypericum perforatum*)

Du må ikke tage lægemidler, som neutraliserer mavesyre (**syrehæmmende midler** som aluminiumhydroxid eller magnesiumhydroxid) i **2 timer inden eller 2 timer efter SPRYCEL**.

Fortæl det til lægen, hvis du tager **blodfortyndende lægemidler**, eller lægemidler, der forebygger blodpropper.

Brug af SPRYCEL sammen med mad og drikke

Du må ikke tage SPRYCEL sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, eller har mistanke om, at du er gravid, **skal du straks informere lægen om dette**. **SPRYCEL må ikke bruges under graviditet**, medmindre det er klart nødvendigt. Lægen vil informere dig om risikoen ved at tage SPRYCEL under graviditet.

Både mænd og kvinder, der tager SPRYCEL tilrådes at bruge effektiv beskyttelse mod graviditet under behandling.

Fortæl det til din læge, hvis du ammer. Du bør stoppe med at amme, mens du tager SPRYCEL.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vær særligt forsigtig når du kører bil eller bruger maskiner, da du kan opleve bivirkninger som for eksempel svimmelhed og sløret syn.

SPRYCEL indeholder saccharose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Indeholder 0,29 g saccharose pr. ml oral suspension. Dette bør tages med i overvejelserne for patienter med diabetes. Kan være skadeligt for tænderne.

SPRYCEL indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 2,1 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. ml SPRYCEL oral suspension. Ved den maksimale dosis på 16 ml SPRYCEL oral suspension svarer dette til 1,7% af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

SPRYCEL indeholder benzoesyre og natriumbenzoat

SPRYCEL indeholder 0,25 mg benzoesyre pr. ml oral suspension og 0,25 mg natriumbenzoat pr. ml oral suspension.

Benzoesyre/benzoosalte kan øge gulsot (gulning af huden og øjnene) hos nyfødte (op til 4 uger gamle).

SPRYCEL indeholder benzylalkohol

SPRYCEL indeholder 0,017 mg benzylalkohol pr. ml oral suspension.

Benzylalkohol kan forårsage allergiske reaktioner.

Det anbefales ikke at bruge SPRYCEL under graviditet. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer. Dette er fordi store mængder benzylalkohol kan ophobe sig i kroppen og kan forårsage bivirkninger (kaldet "metabolisk acidose").

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du har en lever- eller nyresygdom. Dette er fordi store mængder benzylalkohol kan ophobe sig i kroppen og kan forårsage bivirkninger (kaldet "metabolisk acidose").

SPRYCEL indeholder svovldioxid (E220)

Kan i sjældne tilfælde medføre svære overfølsomhedsreaktioner og vejrtrækningsproblemer.

3. Sådan skal du tage SPRYCEL

SPRYCEL ordineres udelukkende af læger, der har erfaring med behandling af leukæmi. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

SPRYCEL oral suspension skal tages 1 gang dagligt. Din læge vil fastsætte den rigtige dosis baseret på din vægt. Startdosis af SPRYCEL beregnes ud fra legemsvægt som vist nedenfor:

Legemsvægt (kg)	Daglig dosis, ml (mg)
5 til mindre end 10 kg	4 ml (40 mg)
10 til mindre end 20 kg	6 ml (60 mg)
20 til mindre end 30 kg	9 ml (90 mg)
30 til mindre end 45 kg	10,5 ml (105 mg)
mindst 45 kg	12 ml (120 mg)

SPRYCEL findes også som tabletter til brug hos voksne og børn fra 1 år og som vejer mere end 10 kg. Pulveret til oral suspension bør bruges til patienter, der vejer mindre end 10 kg og patienter, der ikke er i stand til at synke tabletter. En ændring i dosis kan forekomme når der skiftes mellem formuleringer (dvs. tabletter og pulver til oral suspension), så du bør ikke skifte fra den ene til den anden. Din læge vil fastsætte den rigtige formulering og dosis baseret på din vægt, eventuelle bivirkninger og respons på behandlingen.

Der foreligger ingen dosisanbefalinger for SPRYCEL til børn under 1 år.

Afhængigt af hvordan behandlingen virker på dig, kan lægen foreslå en højere eller lavere dosis eller foreslå, at behandlingen afbrydes kortvarigt.

Sådan skal du tage SPRYCEL

Apotekspersonalet eller en kvalificeret sundhedsperson vil rekonstituere (blande for at få en væske) SPRYCEL pulver til oral suspension for at få en SPRYCEL oral suspension, før den bliver udleveret til dig.

SPRYCEL skal tages på samme tid hver dag. SPRYCEL kan tages med eller uden mad. SPRYCEL oral suspension kan blandes med mælk, yoghurt, æblejuice eller æblemos.

Se ”Instruktioner for administration til patienten” sidst i indlægssedlen for, hvordan en dosis SPRYCEL oral suspension skal gives.

Særlig vejledning for, hvordan SPRYCEL skal håndteres

Andre personer end patienten bør bruge handsker når SPRYCEL håndteres.

Gravide eller ammende kvinder bør undgå at udsætte sig for SPRYCEL pulver til oral suspension.

Hvor længe skal du tage SPRYCEL

Tag SPRYCEL dagligt, indtil lægen giver dig besked på at stoppe. Sørg for at tage SPRYCEL, så længe lægen ordinerer det.

Hvis du har taget for meget SPRYCEL

Hvis du ved en fejl har taget for meget SPRYCEL, skal du **straks** kontakte lægen. Du kan have behov for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage SPRYCEL

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag næste planlagte dosis på det planlagte tidspunkt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende kan alle være tegn på alvorlige bivirkninger:

- hvis du har brystmerter, vejtrækningsbesvær, hoste, eller hvis du besvimer
- hvis du får **uventet blødning eller blå mærker** uden at du har slået dig
- hvis du har blod i opkast, afføring eller urin, eller sortfarvet afføring
- hvis du får **tegn på infektion**, som for eksempel feber eller voldsomme kulderystelser
- hvis du får feber, ømhed i munden eller halsen, blæredannelse eller afskalning af huden og/eller slimhinderne

Kontakt straks lægen, hvis du får en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- **Infektioner** (både infektioner forårsaget af bakterier og af virus samt svampeinfektioner)
- **Hjerte og lunger:** åndenød
- **Fordøjelsesproblemer:** diarré, kvalme eller opkastning
- **Hud, hår, øjne, generelt:** udslæt, feber, hævelse af ansigt, hænder og fødder, hovedpine, følelse af træthed eller svaghed, blødning
- **Smerter:** muskelsmerter (under eller efter ophør af behandling), mavesmerter
- **Undersøgelser kan vise:** lavt antal blodplader, lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni), blodmangel, væske omkring lungerne

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- **Infektioner:** lungebetændelse, herpes virusinfektion (herunder cytomegalovirus (CMV)), infektion i øvre luftveje, alvorlig infektion i blod eller væv (herunder ikke almindelige tilfælde med dødelig udgang)
- **Hjerte og lunger:** hjertebanken, uregelmæssig hjerterytme (puls), hjertesvigt med ophobning af blod, svag hjertemuskel, højt blodtryk, forhøjet blodtryk i lungerne, hoste

- **Fordøjelsesproblemer:** appetitforstyrrelser, smagsforstyrrelser, opsvulmet eller oppustet mave (abdomen), betændelseslignende tilstand i tarmen, forstoppelse, halsbrand, sår i munden, vægtøgning, vægttab, irriteret maveslimhinde
- **Hud, hår, øjne, generelt:** prikken i huden, kløe, tør hud, akne, betændelseslignende tilstand i huden, vedvarende ringen for ørerne, hårtab, voldsom svedtendens, synsforstyrrelser (sløret syn og nedsat syn), tørre øjne, blå mærker, depression, søvnløshed, ansigtsrødme, svimmelhed, sår (blå mærker), appetitmangel, søvnighed, ophobning af vand i kroppen
- **Smerter:** ledsmerter, muskelsvaghed, brystsmerter, smerter i hænder og fødder, kulderystelser, stive muskler og led, muskeltrækninger
- **Undersøgelser kan vise:** væske omkring hjertet, væske i lungerne, uregelmæssigt hjerteslag, alt for få hvide blodlegemer i blodet forbundet med feber, mave-tarmblødning, stor mængde urinsyre i blodet

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- **Hjerte og lunger:** hjerteanfald (herunder tilfælde med dødelig udgang), betændelse i hjertesækken (de hinder, der omgiver hjertet), uregelmæssig hjerterytme (puls), smerter i brystet pga. manglende blodtilførsel til hjertet (angina pectoris), lavt blodtryk, forsnævring i luftvejene, hvilket kan medføre vejrtrækningsproblemer, astma, øget blodtryk i arterierne (blodårerne) i lungerne
- **Fordøjelsesproblemer:** betændelse i bugspytkirtlen, mavesår, betændelse i spiserøret, opsvulmet bughule (mave), rifter i endetarmen, synkebesvær, betændelse i galdeblæren, blokerede galdegange, gastrosofageal reflux (en tilstand, hvor syre og andet maveindhold løber tilbage op i svælget)
- **Hud, hår, øjne, generelt:** allergisk reaktion herunder ømme, røde knuder under huden (erythema nodosum), angst, forvirring, humørsvingninger, nedsat seksuallyst, besvimelse, rysten, øjenbetændelse som medfører røde øjne eller smerter i øjnene, en hudsygdom karakteriseret ved ømt, rødt, afgrænset udslæt med skjolder med pludselig feber og forhøjet antal hvide blodlegemer (neutrofil dermatose), høretab, øget lysfølsomhed, nedsat syn, tåreflåd, misfarvning af huden, betændelse i fedtvævet under huden, sår på huden, blæredannelse på huden, neglesygdom, hårsygdom, hånd-fod-syndrom, nyresvigt, hyppig vandladning, brystforstørrelse hos mænd, menstruationsforstyrrelser, generel svækkelse og utilpashed, nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, balancetab, mens man går, osteonekrose (en sygdom med nedsat blodtilførsel til knoglerne, som kan medføre knogletab og knogledød), leddegigt, hævelse af huden hvor som helst på kroppen
- **Smerter:** årebetændelse, som kan medføre rødme, ømhed og hævelse, senebetændelse
- **Hjerne:** hukommelsestab
- **Undersøgelser kan vise:** unormale blodprøveresultater og risiko for nedsat nyrefunktion på grund af affaldsstoffer fra den døende svulst (tumorlysesyndrom), lavt indhold af albumin i blodet, lavt indhold af lymfocytter (en slags hvide blodceller), højt indhold af kolesterol i blodet, hævede lymfekirtler, blødninger i hjernen, forstyrrelser i hjertets elektriske aktivitet, forstørret hjerte, leverbetændelse, protein i urinen, forhøjet kreatinkinase (et enzym, der hovedsageligt findes i hjertet, hjernen og skeletmusklerne), forhøjet troponin (et enzym, der hovedsageligt findes i hjerte- og skeletmuskulaturen), forhøjet gamma-glutamyltransferase (et enzym, der hovedsageligt findes i leveren), mælkeagtig væske omkring lungerne (chylothorax)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- **Hjerte og lunger:** forstørret højre hjertekammer, betændelse i hjertemusklen, en række tilstande, der skyldes blokering af blodtilførslen til hjertemusklen (akut koronarsyndrom), hjertestop, sygdom i kranspulsåren, betændelse i det væv, der omgiver hjertet og lungerne, blodpropper, blodpropper i lungerne
- **Fordøjelsesproblemer:** tab af vigtige næringsstoffer som f.eks. protein fra fordøjelseskanalen, forstoppelse, fistel i endetarmen (unormal åbning fra endetarmen til huden omkring endetarmen), nedsat nyrefunktion, diabetes
- **Hud, hår, øjne, generelt:** kramper, betændelse i synsnerven, hvilket kan medføre fuldstændig eller delvis blindhed, blållilla, spættet misfarvning af huden, unormal høj funktion af skjoldbruskkirtlen, betændelse i skjoldbruskkirtlen, ataksi (en tilstand med nedsat

- muskelkoordinering), vanskelighed ved at gå, spontan abort, betændelse i hudens blodkar, hudfibrose
- **Hjerne:** slagtilfælde, midlertidig episode med neurologiske forstyrrelser på grund af nedsat blodtilførsel, lammelse af ansigtsnerverne, demens
- **Immunsystemet:** alvorlig allergisk reaktion
- **Knogler, led, muskler og bindevæv:** forsinket sammenvoksning af de afrundede ender, der udgør led (epifyser); langsommere eller forsinket vækst.

Andre bivirkninger er blevet rapporteret med ikke kendt frekvens (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Lungebetændelse
- Blødning i maven eller tarmene, som kan forårsage død
- Genopblussen (reaktivering) af hepatitis B-infektion, hvis du tidligere har haft hepatitis B (leverbetændelse type B)
- En reaktion med feber, blærer på huden og sår på slimhinderne
- Sygdom i nyrerne med symptomer, herunder ødem og unormale laboratorietestresultater, såsom protein i urinen og lavt proteinniveau i blodet
- Skade på blodkar kendt som trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive nedsat antal røde blodlegemer, nedsat antal blodplader og dannelse af blodpropper.

Lægen vil undersøge dig for nogle af disse bivirkninger under behandlingen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør **du tale med din læge eller apoteket**. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flaskeetiketten, blister eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Pulver

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Efter rekonstitution

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses. Bortskaf ubrugt suspension 60 dage efter blanding.

Rekonstitueret oral suspension blandet med mælk, yoghurt, æblejuice eller æblemos kan opbevares ved 25 °C eller derunder i op til 1 time.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

SPRYCEL indeholder:

- Aktivt stof: dasatinib. Én flaske med pulver til oral suspension indeholder 990 mg dasatinib (som monohydrat). Efter rekonstitution indeholder én flaske 99 ml oral suspension. Hver ml oral suspension indeholder 10 mg dasatinib (som monohydrat).

- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, carmellosenatrium, simeticonemulsion (bestående af simeticon, polyethylenglycolsorbitantristearat, polyethoxylatstearat, glycerider, methylcellulose, xanthangummi, benzoesyre, sorbinsyre, svovlsyre), vinsyre, vandfrit trinatriumcitrat, natriumbenzoat (E211), hydrofobisk silicakolloid, blandet bærsrag (indeholder: benzylalkohol, svovldioxid) (se afsnit 2 "Det skal du vide, før du begynder at tage SPRYCEL").

Udseende og pakningsstørrelser

SPRYCEL leveres som et hvidt til næsten hvidt pulver til oral suspension, og som bliver til en hvid til gul uigennemsigtig suspension efter blanding.

En 120-ml plastikflaske med børnesikret lukning indeholder 33 g pulver til oral suspension.

Efter rekonstitution indeholder flasken 99 ml oral suspension, heraf er 90 ml tiltænkt dosering og administration.

Hver pakning indeholder også en adapter til flasken, som kan presses i (PIBA) og en 12-ml doseringssprøjte i en forseglet plastikpose.

Hver karton indeholder én flaske.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Ireland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf.: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

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

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.emea.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Instruktioner for administration til patienten

Disse instruktioner viser dig hvordan du skal give en dosis SPRYCEL oral suspension til patienten. Efter rekonstitution, som foretages af apotekspersonalet eller en sundhedsperson, må den orale suspension kun administreres ved brug af den orale doseringssprøjte, der medfølger i hver pakning. Din læge vil fastsætte den rigtige dosis baseret på alder og vægt. Sørg for, at du læser og forstår disse instruktioner, før du bruger den orale suspension.

Hvad du skal vide før du bruger dette lægemiddel

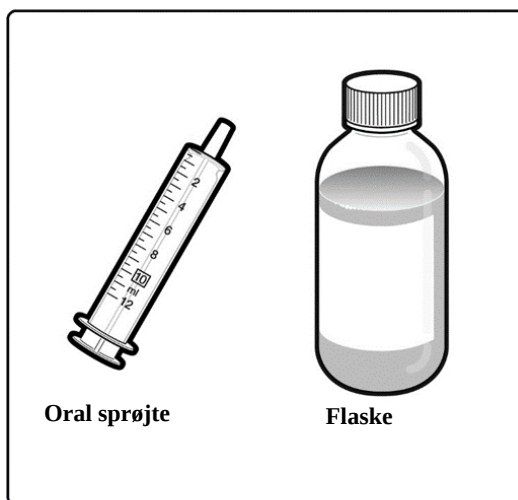
- Tag SPRYCEL oral suspension på tom eller fuld mave.
- Vask hænder før og efter hver brug.
- Opbevar den rekonstituerede orale opløsning i køleskabet (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses.
- Gennemgå den totale ordinerede dosis og fastlæg antal milliliter (ml), du skal bruge.
- Hvis mængden, der er behov for, overstiger 11 ml, skal den deles op i 2 doser, som vist nedenfor:

Sådan deles en dosis større end 11 ml

Total ordineret dosis (ml)	Første dosis (ml)	Anden dosis (ml)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Gør følgende hjælpemidler klar, før du klargør en dosis SPRYCEL oral suspension til administration til patienten:

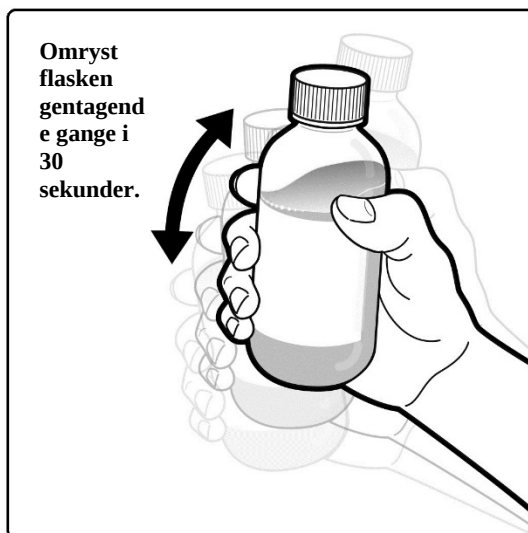
- Køkkenrulle
- 1 flaske med SPRYCEL oral suspension indeholdende en hvid til gul uigennemsigtig suspension.
- 12 ml oral sprøjte, der fulgte med flasken.
- En lille beholder med vand til at skylle sprøjten efter brug.



Forbered omhyggeligt SPRYCEL oral suspension til administration, afmål dosen og fyld sprøjten som vist:

1. Bland SPRYCEL oral suspension i den lukkede flaske ved at omryste i 30 sekunder.

- Omryst grundigt før hver brug.

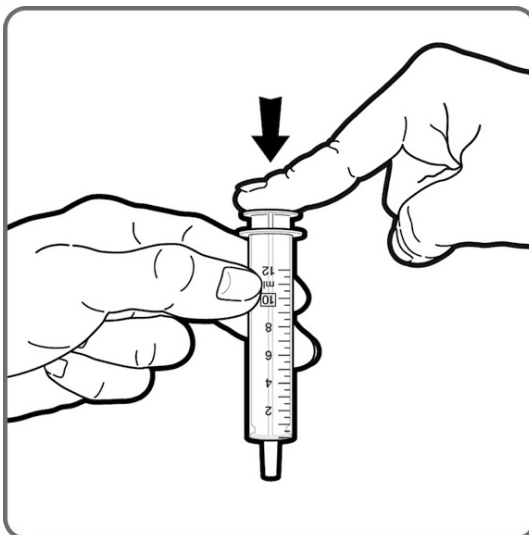


2. Fjern lukningen fra flasken. Det skal tilsikres, at den medfølgende adapter til placering af sprøjten er sat godt fast i flasken.

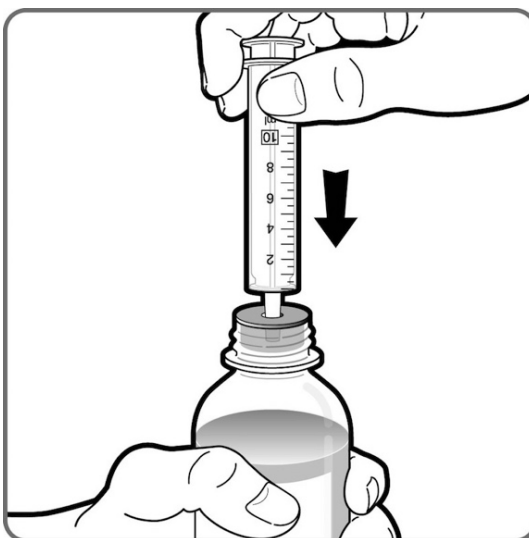


3. Kig på markeringerne på siden af sprøjten, så du kan se hvor meget den skal fyldes, inden du går i gang. Bemærk, at markeringerne på sprøjten angiver ml. Find den markering, der svarer til den dosis, der blev ordineret af lægen.

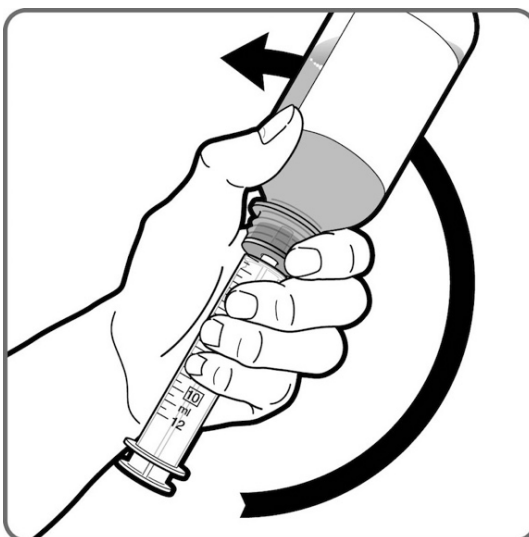
Før hver brug skal det tilsikres, at sprøjtes stempel er skubbet helt i bund i sprøjtes cylinder.



4. Mens flasken holdes lodret indsættes sprøjtes spids fast i flaskens adapter.

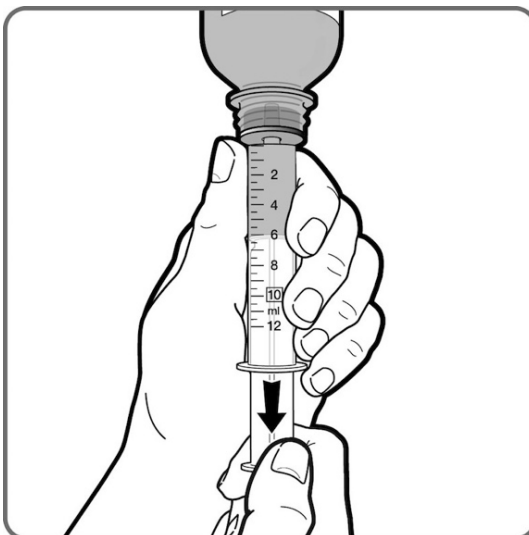


5. Mens sprøjtespiden holdes godt på plads i flasken, vendes flasken om, så sprøjten har bunden i vejret.

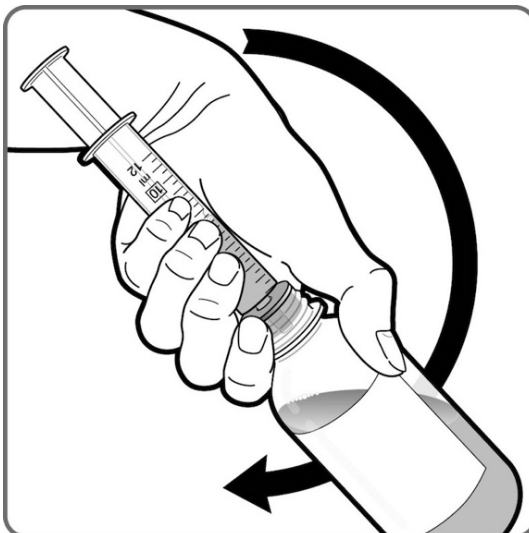


6. Træk langsomt den ordinerede mængde SPRYCEL oral suspension ud af flasken ved at trække sprøjtes stempel nedad, indtil markeringen, der svarer til den ordinerede dosis, nås.

- Hold fast i stemplet for at undgå det bevæger sig. Der kan være opstået et vakuum, der trækker stemplet tilbage i cylinderen.
- Hvis ikke sprøjten kan fyldes tilstrækkeligt med én flaske, tag da en anden flaske i brug for at fylde sprøjten med den ordinerede dosis. Sørg for at omryste den anden flaske før brug.



7. Mens sprøjtespidsen holdes godt på plads i flasken, vend flasken med sprøjten om, så den holdes lodret igen.



8. Fjern sprøjten fra flasken uden at trykke stemplet ned.



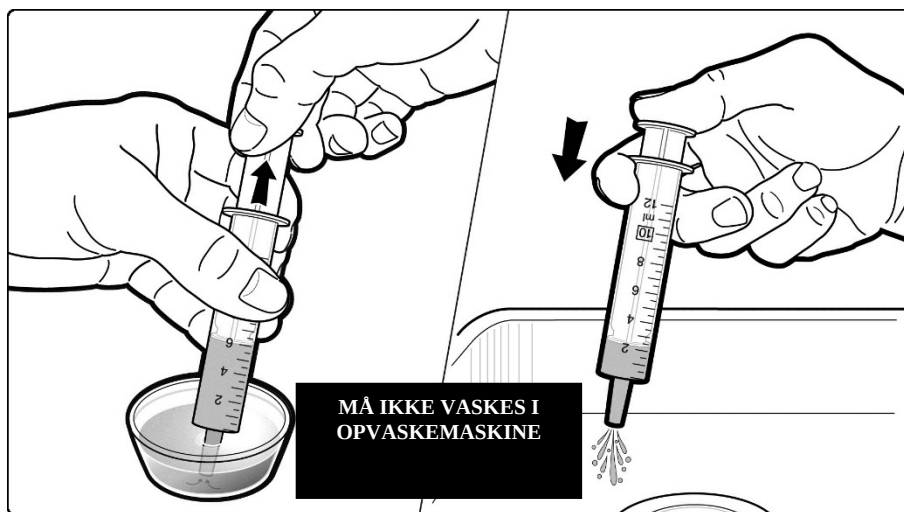
9. Mens patienten står op placeres spidsen af sprøjten i munden mellem tungen og siden af munden. Tryk langsom stemplet ned indtil hele dosen er blevet givet.

- Tjek for at være sikker på, at patienten har slugt hele dosis.
- Hvis en anden dosis er nødvendig for at give hele den ordinerede dosis, gentag da trin 3 til 10.
- Sæt lukningen tilbage på flasken og luk tæt. Opbevares lodret.

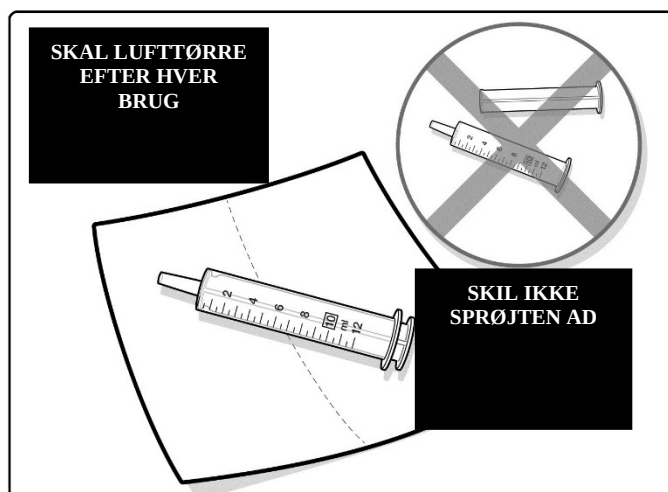


10. Vask sprøjten udvendigt og indvendigt med vand og lad den lufttørre efter hver brug, så den er klar til brug den næste dag.

- **Må ikke vaskes i opvaskemaskine**
- **For at undgå at beskadige sprøjten må den ikke skilles ad.**



11. Der henvises til indlægssedlen (se afsnit 5 "Opbevaring") for instruktioner om bortskaffelse af ubrugt lægemiddel samt sprøjten og flasken.



Tal med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål til, hvordan du forbereder eller giver en dosis SPRYCEL oral suspension.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner for rekonstitution af pulver til oral suspension

SPRYCEL pulver til oral suspension skal rekonstitueres som følger:

Bemærk: Hvis du skal rekonstituere mere end én flaske, færdiggør da én flaske ad gangen.

Vask hænder før påbegyndelse af rekonstituering. Proceduren bør udføres på et rent underlag.

Trin 1: Bank forsigtigt på bunden af hver flaske (indeholdende 33 g SPRYCEL pulver til oral suspension) for at løsne pulveret. Fjern den børnesikrede lukning og folieforseglingen. Tilsæt 77,0 ml rensset vand til flasken på én gang og luk flasken tæt med låget.

Trin 2: Vend straks flasken på hovedet og ryst den kraftigt i mindst 60 sekunder for at opnå en ensartet suspension. Hvis der stadig er synlige klumper, fortsæt da med at ryste, indtil alle synlige klumper er væk. Rekonstitution på denne måde giver 90 ml (volumen, der kan administreres) 10 mg/ml SPRYCEL oral suspension.

Trin 3: Fjern lukningen, indsæt adapteren (PIBA) i flaskens hals og luk flasken tæt med den børnesikrede lukning.

Trin 4: Skriv udløbsdatoen for den rekonstituerede orale suspension på flaskens etiket (udløbsdatoen for den orale suspension er 60 dage fra datoen for rekonstitution).

Trin 5: Dispensér flasken med den monterede PIBA, indlægssedlen samt den orale doseringssprøjte i den originale karton til patienten eller omsorgspersonen. Mind patienten eller omsorgspersonen om, at flasken skal rystes kraftigt inden hver brug.